

KORRELATION
ZWISCHEN ALKOHOLKONSUM
UND LABORBEFUNDEN BEI
GESUNDEN MÄNNLICHEN
ARBEITERN

Andreas Müller-Alberti

*Dess
München
1926*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0106

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. G. Fruhmann

KORRELATION ZWISCHEN ALKOHOLKONSUM UND LABORBEFUNDEN
BEI GESUNDEN MÄNNLICHEN ARBEITERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von
Dipl.-Ing. cand. med. Andreas Müller-Alberti
geboren 24.03.1953 in Göttingen

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Methodik	6
2.1. Kollektiv	6
2.2. Klinische Untersuchung	7
2.3. Statistische Methoden	8
2.3. 1. Prüfung auf Signifikanz	8
2.3. 2. Lineare Regression	9
2.3. 3. Verfahren der multiplen linearen Regression	9
3. Ergebnisse	12
3.1. Abhängigkeit der Einzelwerte vom Alkoholkonsum	12
3.1. 1. Allgemeine Parameter	12
3.1. 2. Spezielle Laborwerte	13
3.2. Exakter mathematischer Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und mehreren Blutparametern	25
4. Diskussion	27
4.1. Einzelne Parameter	30
4.1. 1. Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG	30
4.1. 2. Hämoglobin Hb	30
4.1. 3. Mittlerer Hämoglobingehalt des Erythrozyten MCH	30
4.1. 4. Mittleres Erythrozyten-Volumen MCV	31
4.1. 5. Erythrozyten	31
4.1. 6. Hämatokrit Hk	32
4.1. 7. Leukozyten	32
4.1. 8. Serum-Glucose	33
4.1. 9. Kreatinin	33
4.1.10. Harnsäure	34
4.1.11. Cholesterin	35
4.1.12. Triglyceride	36
4.1.13. Transaminasen GOT, GPT	38
4.1.14. Gamma-Glutamyl-Transferase γ GT	40
4.1.15. Alkalische Phosphatase AP	41

4.2.	Beziehung mehrerer Parameter zum Alkoholkonsum	42
4.3.	Differentialdiagnose des Alkoholtoxischen Leberschadens	43
4.4.	Differentialdiagnose berufs- und alkoholbedingter Lebererkrankungen	45
4.4. 1.	Tetrachlorkohlenstoff	49
4.4. 2.	Tetrachlorethan, Dichlorethan	50
4.4. 3.	Trichlorethylen, Perchlorethylen	50
4.4. 4.	Methylchlorid	52
4.4. 5.	Vinylchlorid	53
4.4. 6.	Benzol und Homologe	53
4.4. 7.	Aromatische Nitro- und Amino-Verbindungen	54
4.4. 8.	Phosphor	55
4.4. 9.	Arsen und seine Verbindungen	55
4.4.10.	Blei	56
4.4.11.	Dimethylformamid	57
5.	Zusammenfassung	58
6.	Verzeichnis von Abkürzungen und Symbolen	60
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Lebenslauf	73

1. Einleitung

Der Alkoholabusus gewinnt immer mehr an gesundheits- und sozialpolitischer Bedeutung. In der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der behandlungsbedürftigen Alkoholkranken auf ca. 1,5 - 3 Millionen geschätzt (45/67/121/134), wobei mit einem Zuwachs von 3 - 10 % pro Jahr zu rechnen ist. (117). Dementsprechend wachsen die jährlichen Folgekosten durch Alkoholabusus von zur Zeit ca. 10 Milliarden DM erheblich (109/146). Ohne Zweifel steigt die Mortalität mit wachsendem Alkoholverbrauch beachtlich an (22/103/107). Wie eine neuere schwedische Studie anhand kritisch bewerteter Obduktionsbefunde belegt, sollen nicht Karzinome oder kardiovaskuläre Erkrankungen, sondern der Alkohol häufigste Todesursache bei Männern in den besten Jahren sein (98).

Wenn man bedenkt, daß sich die Auswirkungen des Alkoholkonsums erst mit einer Latenz von einigen Jahrzehnten manifestieren, wird die zukünftige Belastung des Gesundheitswesens durch Alkohol-Folgekrankheiten offensichtlich (103). Hieraus ergeben sich für die Präventivmedizin immer dringlicher zwei Forderungen: Erstens muß das diagnostische Defizit beseitigt werden, da in Praxis und Krankenhaus zu wenig Patienten als alkoholkrank erkannt werden (6/55/88), und zweitens sollen zur Verhütung von Alkohol-Folgekrankheiten frühdiagnostische Möglichkeiten weiterentwickelt und besser genutzt werden.

In der arbeitsmedizinischen Begutachtung wird die differentialdiagnostische Abklärung zwischen alkoholischen und berufsbedingten Organschäden häufig problematisch. Es gilt z.B. die Frage zu klären, ob ein Leberschaden durch Alkoholabusus, durch Lösungsmittelexposition oder durch gleichzeitiges Einwirken mehrerer beruflicher und außerberuflicher Noxen entstanden ist (64/78/101/127/150).

Ausgehend von dieser Problemstellung soll hier die Frage behandelt werden, inwieweit der anlässlich einer arbeitsmedizinischen Studie erkannte Alkoholkonsum charakteristische Veränderungen im Blut verursachen kann. Ziel dieser Studie ist es, die Korrelation zwischen Alkoholkonsum und üblichen labordiagnostischen Blutwerten festzustellen und seinen Einfluß auf praktische, arbeitsmedizinische Diagnostik abschätzbar zu machen. Hierzu wurden im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung Probanden untersucht, die normalerweise nicht zum Arzt gegangen wären. Während dieses Kollektiv einem unterschiedlich starken Alkoholkonsum ausgesetzt war, bestand keine Exposition gegenüber anderen, beruflich relevanten Noxen. Die besondere Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für die moderne Arbeitsmedizin, die sich zunehmend präventivmedizinischen Aufgaben zu widmen hat (38), soll am Beispiel der Lebererkrankung diskutiert werden.

2. Methodik

2.1. Kollektiv

Das hier beschriebene Kollektiv setzt sich aus 381 männlichen, gesunden Bauarbeitern und Bauingenieuren zusammen mit einem durchschnittlichen Alter von 35 Jahren. Diese Gruppe schien für die hier zu prüfende Fragestellung besonders geeignet, da im Baugewerbe üblicherweise mehr Alkohol als in der Durchschnittsbevölkerung konsumiert wird. Die tägliche Alkoholmenge streute zwischen 0 und 100 Gramm, vereinzelt bis 200 Gramm Alkohol pro Tag. Die Art der alkoholischen Getränke beschränkte sich überwiegend auf Bier, zum kleinen Teil (ca. 15 %) wurde der zusätzliche Genuß von hochprozentigen Alkoholika und nur relativ selten (ca. 5 %) Wein angegeben. Eine Alkoholabhängigkeit war zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht nachweisbar. Um den Einfluß des Rauchens auf die zu untersuchenden Parameter abzuschwächen, wurden alle Probanden, die mehr als 20 Zigaretten täglich konsumierten, von den Berechnungen ausgeschlossen.

Sämtliche Personen waren voll im Arbeitsprozeß integriert und leisteten zum Teil körperliche Schwerarbeit im U-Bahn-Tunnelbau, der wegen der ungünstigen Grundwasserverhältnisse unter Druckluft vorgetrieben wurde. Nach den Richtlinien der "Berufsgenossenschaftlichen Vorsorgeuntersuchungen" müssen sich alle Arbeiter im Überdruck (Grundsatz 31) einer ärztlichen Eignungsprüfung unterziehen (9). Bei dieser Gelegenheit wurden die folgenden Daten gewonnen.

2.2. Klinische Untersuchung

Bei allen Probanden wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt. Es folgten spezielle diagnostische Verfahren wie

1. Belastung des Herz-Kreislauf-Systems mit dem Fahrrad-ergometer stufenweise (2 Min/25 Watt) bis in den submaximalen Bereich.
2. Prüfung der Lungenfunktion mit Auswertung der Flow-Volume-Kurve, insbesondere Bestimmung der Vitalkapazität und der Einsekunden-Kapazität.
3. Umfassende Blutochemische Analyse:
großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild.
Blutzucker. Kreatinin. Harnsäure. Cholesterin. Triglyceride. Transaminasen. Gamma-Glutamyl-Transferase.
Alkalische Phosphatase.

Die Untersuchungen wurden nach den Standard-Methoden der Firma Boehringer-Mannheim Diagnostika durchgeführt

11.

Nach den arbeitsmedizinischen Richtlinien gelten insbesondere folgende Ausschlusskriterien für Arbeiten im Überdruck (9):

- Einschränkung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit
- Erkrankungen der Atemorgane, z.B. chronische Bronchitis, Bronchialasthma, Lungenemphysem, Tuberkulose
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insbesondere Leberleiden unterschiedlicher Genese
- Niereninsuffizienz, Erkrankungen des Urogenitalsystems
- neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- Stoffwechselkrankheiten, z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Erkrankungen des Bewegungsapparates einschließlich des rheumatischen Formenkreises
- hämatologische Erkrankungen

2.3. Statistische Methoden

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen wurden in Krankenakten dokumentiert und sämtliche verwertbare Daten in einer hierfür angelegten Datenbank abgespeichert. Es schien zweckmäßig, speziell für dieses Kollektiv die Programme zur Datenverarbeitung selbst zu entwickeln. Als Grundlage dienten gängige Methoden der medizinischen Statistik (1/108/140) sowie speziellere Verfahren (48/145). Die Dateneingabe und -auswertung erfolgte auf einer PDP 11-Rechenanlage in der Programmiersprache BASIC (1/138).

2.3.1. Prüfung auf Signifikanz

Das Kollektiv ließ sich anhand des täglichen Alkoholkonsums in vier Gruppen unterteilen:

Gruppe I	< 20 g Alkohol pro Tag
Gruppe II	20-40 g Alkohol pro Tag
Gruppe III	40-60 g Alkohol pro Tag
Gruppe IV	> 60 g Alkohol pro Tag

Als Berechnungsgrundlage für die Alkoholmenge in Gramm gilt hierbei: 0,5 Liter Bier = 20 g, 0,25 Liter Wein = 20 g und 0,02 Liter Spirituosen (ca. 30 - 40 Vol.%) = 5 g reiner Alkohol.

Für jeden Parameter haben wir in den einzelnen Alkoholgruppen Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung berechnet, um eine eventuelle tendenzielle Änderung des Parameters in Abhängigkeit vom Alkohol abschätzen zu können. Die Unterteilung des Parameter-Wertbereiches in vier etwa gleichstarke Gruppen führte im Vergleich mit den vier Alkoholgruppen zu einer 4 x 4-Felder-Tafel. Die Prüfung auf Homogenität mit dem χ^2 -Test erlaubte Angaben über Signifikanz auf dem Niveau von 5 %, 1 % und 1% . Um eine Aussage über die Abweichung eines Parameters von seinem Normbereich machen zu können, wurde das Gesamtkollektiv an der Normgrenze des Parameters in zwei Gruppen gespalten und nach weiterer

Unterteilung in Nichttrinker und Trinker (Grenzwert 20 g Alkohol / Tag) zur 4-Feldertafel zusammengesetzt. Auch hier erfolgte die Prüfung auf Signifikanz mit dem χ^2 -Test in gleicher Weise.

2.3.2. Lineare Regression

Die lineare Regression stellt ein sehr genaues quantitatives Verfahren zur Prüfung des Zusammenhangs zweier Variablen dar. Als Maß für die Güte, mit der statistisches Datenmaterial durch einen linearen Ansatz beschrieben werden kann, gilt der sogenannte Korrelationskoeffizient R. Je näher dieser Wert bei 100 % liegt, um so genauer ist die Korrelation. Es bedeutet:

$R = 0$	keine Korrelation
$R < 50 \%$	schwache Korrelation
$50 \% \leq R < 80 \%$	deutliche Korrelation
$80 \% \leq R < 100 \%$	starke Korrelation
$R = 100 \%$	vollständige Korrelation

Als Vertrauensband oder Konfidenzintervall wird derjenige statistische Bereich bezeichnet, von dem eine gewisse Anzahl von Wertepaaren erfaßt wird (48/108). Ausgehend von einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5 \%$ bzw. von einer statistischen Sicherheit von 95 % läßt sich ein Intervall angeben, in dem der gesuchte Parameter zu finden ist. Andererseits kann man bei Vorgabe eines bestimmten, möglichst kleinen Vertrauensbandes prüfen, wieviele Werte tatsächlich in diesen Grenzen liegen.

2.3.3. Verfahren der multiplen linearen Regression

Die im Abschnitt 2.3.1. beschriebenen Methoden können die Korrelation der Trinkmenge zu einzelnen Parametern prüfen. Das Verfahren der multiplen linearen Regression ist in der Lage, den mathematisch-statistischen Zusammenhang zwischen

Alkoholkonsum und mehreren Blutwerten gleichzeitig aufzuklären. Da seine Anwendung in der medizinischen Statistik nicht gebräuchlich ist, soll im folgenden eine knappe Ableitung gegeben werden (48/145).

Eine Zielgröße Y werde von mehreren Einflußgrößen X_i verändert. In erster Näherung sei es gerechtfertigt, den Zusammenhang zu jeder Einflußgröße als linear anzunehmen.

Somit wäre ein mathematischer Zusammenhang der Form

$$Y_{\text{Reg}} = c_1 + c_2 X_1 + c_3 X_2 + \dots + c_{m+1} X_m$$

mit m = Anzahl der Parameter als Ansatz gerechtfertigt. Diese Regressionsfunktion gestattet es, zu jeder vorgegebenen Kombination von Parametern einen Schätzwert für die Zielgröße zu berechnen.

Gesucht sind die Regressionskoeffizienten $c_1 \dots c_{m+1}$ der oben aufgeführten Regressionsgleichung. Nach der Gauß'schen Fehlertheorie (49/50) muß hierzu die Summe der Abweichungsquadrate minimiert werden:

$$Q = \sum_{i=1}^n (Y_i - Y_{\text{Reg}})^2$$

$$= \sum_{i=1}^n (Y_i - c_1 - c_2 X_{1i} - c_3 X_{2i} - \dots - c_{m+1} X_{mi})^2$$

wobei n = Anzahl der Meßwerte ist.

Die hieraus folgenden partiellen, zu Null zu setzenden Ableitungen

$$\frac{\delta Q}{\delta c_1} = 0 = 2 \sum (Y_i - c_1 - c_2 X_{1i} - c_3 X_{2i} - \dots - c_{m+1} X_{mi}) (-1)$$

$$\frac{\delta Q}{\delta c_2} = 0 = 2 \sum (Y_i - c_1 - c_2 X_{1i} - c_3 X_{2i} - \dots - c_{m+1} X_{mi}) (-X_{1i})$$

$$\frac{\delta Q}{\delta c_{m+1}} = 0 = 2 \sum (Y_i - c_1 - c_2 X_{1i} - c_3 X_{2i} - \dots - c_{m+1} X_{mi}) (-X_{mi})$$

führen zu den Normalengleichungen

$$\sum Y_i = c_1 n + c_2 \sum X_{1i} + c_3 \sum X_{2i} + \dots + c_{m+1} \sum X_{mi}$$

$$\sum Y_i X_{1i} = c_1 \sum X_{1i} + c_2 \sum (X_{1i} X_{1i}) + c_3 \sum (X_{1i} X_{2i}) + \dots + c_{m+1} \sum (X_{1i} X_{mi})$$

$$\sum Y_i X_{mi} = c_1 \sum X_{mi} + c_2 \sum (X_{mi} X_{1i}) + c_3 \sum (X_{mi} X_{2i}) + \dots + c_{m+1} \sum (X_{mi} X_{mi})$$

woraus die gesuchten Koeffizienten c_1 bis c_{m+1} der Regressionsgleichung nach dem Gauß-Algorithmus direkt zu bestimmen sind (7).

Zur Prüfung der Qualität einer Korrelation läßt sich auch bei diesem Verfahren wie bei der einfachen linearen Regression (siehe Abschnitt 2.3.2.) ein Korrelationskoeffizient bzw. Bestimmtheitsmaß R berechnen und ein Vertrauensband angeben (48/145).

3. Ergebnisse

3.1. Abhängigkeit der Einzelwerte vom Alkoholkonsum

3.1.1. Allgemeine Parameter

Innerhalb der einzelnen Alkoholgruppen konnte eine Altersabhängigkeit nicht festgestellt werden. Das Körpergewicht stieg mit der Höhe des Alkoholkonsums von 76 kg in Gruppe I auf 80 kg in Gruppe IV. Die Körpergröße blieb in den einzelnen Gruppen etwa gleich. Eine geringe Vermehrung der durchschnittlichen, täglichen Zigarettenmenge war erkennbar und zwar von 12 Zigaretten pro Tag in Gruppe I auf 18 Zigaretten pro Tag in Gruppe IV. Herzfrequenz sowie systolischer Blutdruck wurden in Ruhe und unter definierter ergometrischer Belastung gemessen. Eine signifikante Änderung zeichnete sich nicht ab. In Tabelle 1 sind die jeweiligen Mittelwerte zusammengestellt.

Alkohol/Tag Parameter	Gruppe I < 20 g	Gruppe II 20 - 40 g	Gruppe III 40 - 60 g	Gruppe IV > 60 g
Alter (Jahre)	33,7	36,5	33,3	37,2
Körpergewicht (kg)	76,1	77,6	77,1	80,2
Körpergröße (cm)	177,4	175,2	173,8	174,9
Zigaretten/Tag	12,2	13,6	16,3	17,8
Herzfrequenz Ruhe (min^{-1})	68,3	71,6	70,9	71,7
Herzfrequenz 150 Watt (min^{-1})	138	135	135	142
syst. Blutdruck Ruhe (mm Hg)	128	129	130	134
syst. Blutdruck 150 W. (mm Hg)	187	186	199	193

Tab. 1 Mittelwerte einiger Parameter innerhalb der einzelnen Alkoholgruppen

3.1.2. Spezielle Laborwerte

In den Abbildungen 1 bis 6 sind die wichtigsten Ergebnisse graphisch dargestellt. Die vier Säulen beziehen sich auf die Mittelwerte der Alkoholgruppen I bis IV. Der senkrechte Balken in der Mitte jeder Säule repräsentiert den mittleren Fehler des Mittelwertes.

Die Werte Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit und Alkalische Phosphatase zeigten keine Änderung in den verschiedenen Alkoholgruppen. BSG, MCV, Leukozyten, Blutglucose und Triglyceride stiegen mit wachsendem Alkoholkonsum geringfügig an, während die Kreatinin-Werte leicht abnahmen. Wir fanden als häufigste alkoholbedingte Blutbildveränderung eine Erhöhung des mittleren Erythrozyten-Volumens, wobei im Alkohol-belasteten Teilkollektiv über 1/4 pathologische Werte (>95 fl) auffielen (Abb.1). Die Harnsäure-Werte nahmen deutlich von 329 auf 386 $\mu\text{mol/l}$ bei steigendem Alkoholkonsum zu (Abb.2). Ebenfalls wies der Cholesterin-Befund einen klaren Zusammenhang zur Trinkmenge auf (Abb.3). Die Transaminasen waren hochsignifikant erhöht (Abb.4, 5): Im Vergleich Gruppe I - Gruppe IV stiegen die pathologischen GOT-Werte von 4 % auf 23 %, die pathologischen GPT-Werte von 14 % auf 40 %. Am eindeutigsten konnte der Zusammenhang zum Alkoholabusus bei der γ GT gesichert werden (Abb.6). Die mittleren Werte erreichten 21 U/l im nicht belasteten und 53 U/l im Alkohol-belasteten Kollektiv, wobei die pathologischen Werte von 16 % auf 58 % anstiegen.

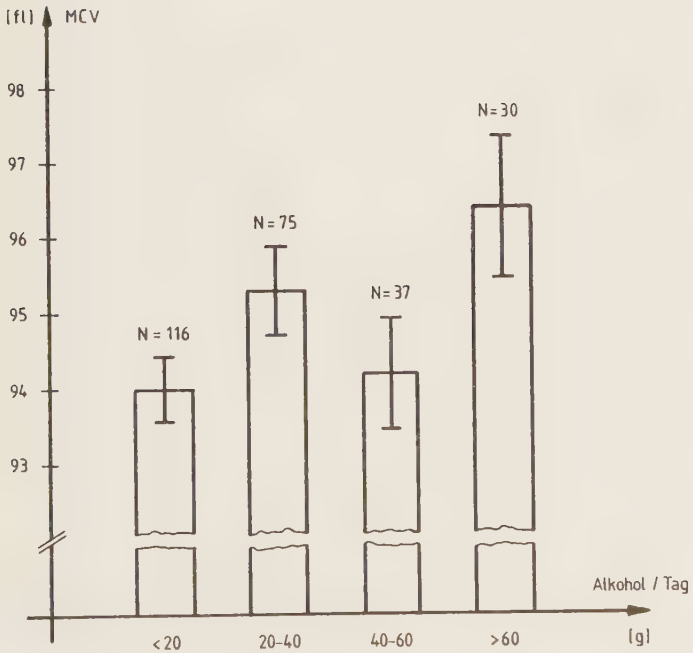


Abb. 1 Abhängigkeit des mittleren Erythrozyten-Volumens MCV vom täglichen Alkoholkonsum.
Signifikanz $p < 0,05$

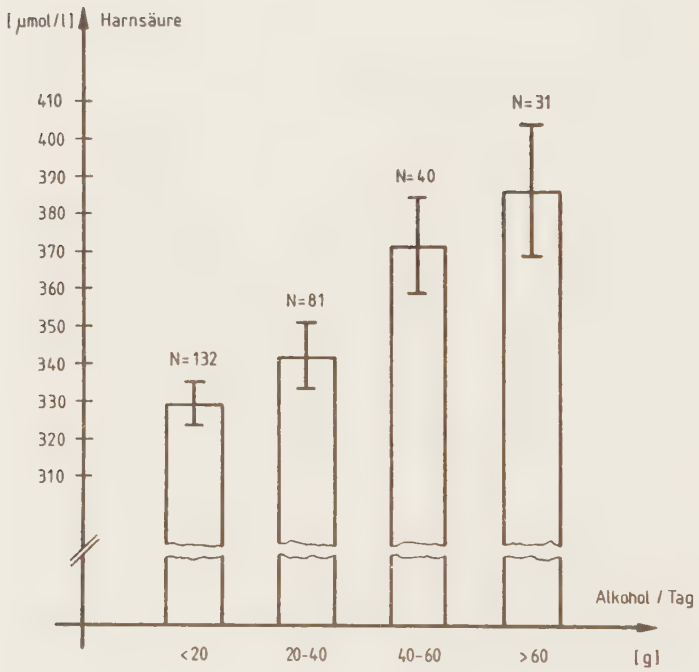


Abb. 2 Abhängigkeit der Harnsäure vom täglichen Alkoholkonsum
Signifikanz $p < 0,01$

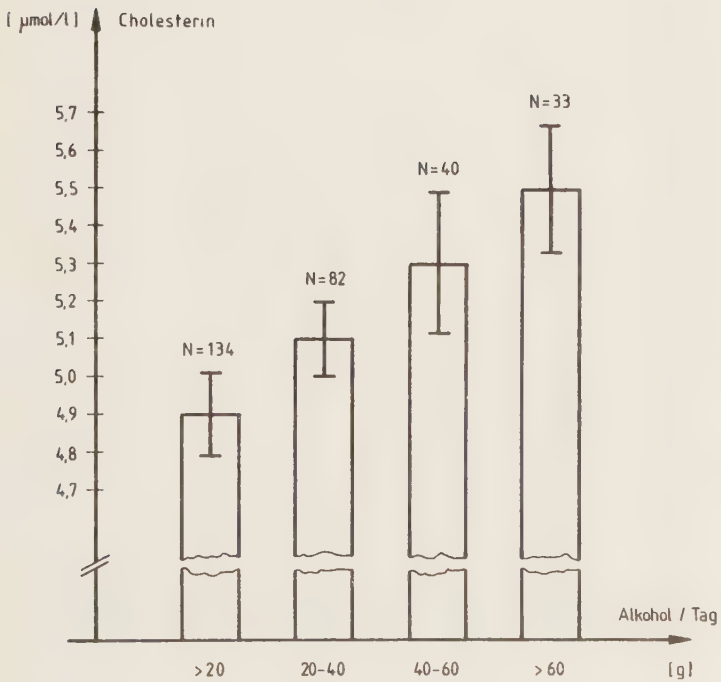


Abb. 3 Abhängigkeit des Cholesterins vom täglichen Alkoholkonsum
Signifikanz $p < 0,01$

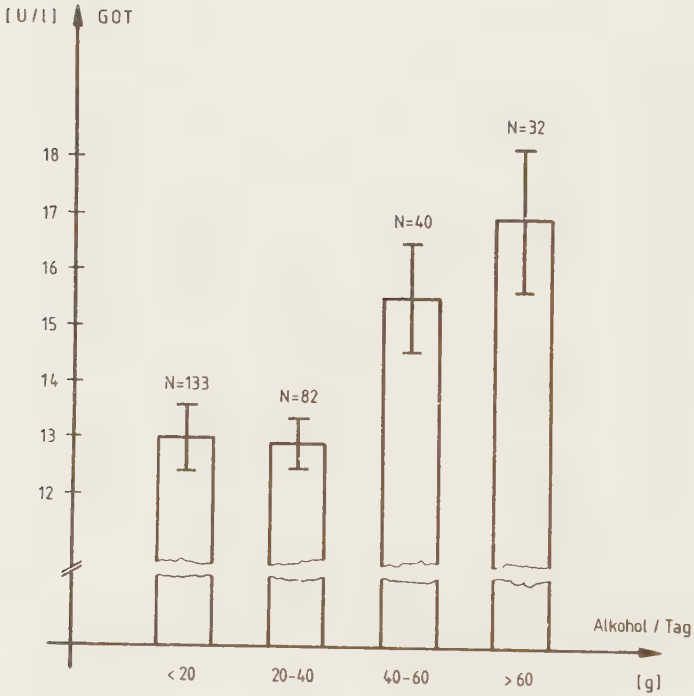


Abb. 4 Abhängigkeit der Glutamat-Oxalat-Transaminase GOT
vom täglichen Alkoholkonsum
Signifikanz $p < 0,01$

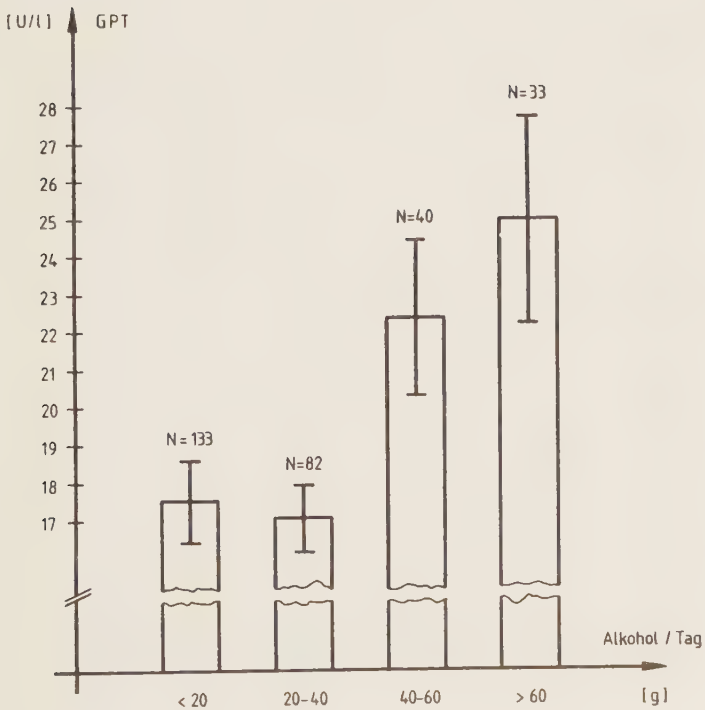


Abb. 5 Abhängigkeit der Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT
vom täglichen Alkoholkonsum
Signifikanz $p < 0,01$

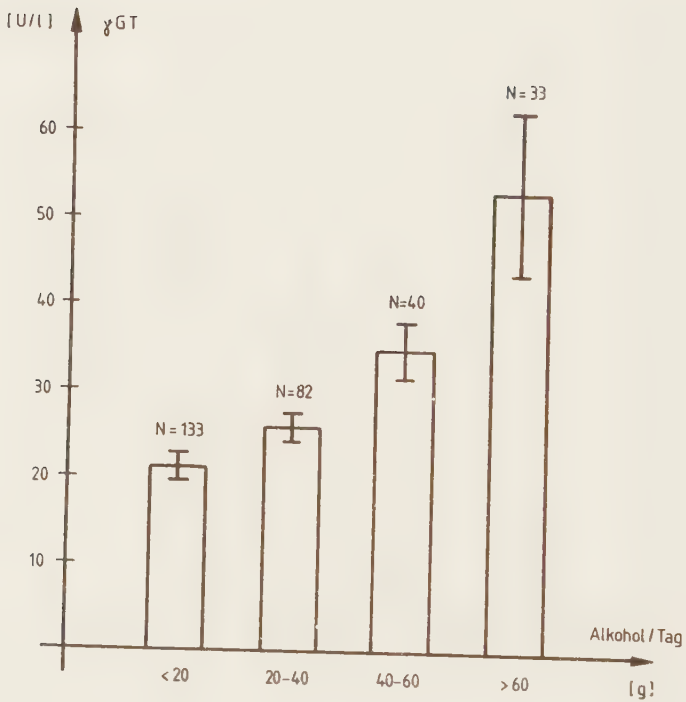


Abb. 6 Abhängigkeit der Gamma-Glutamyl-Transferase γ GT
vom täglichen Alkoholkonsum
Signifikanz $p < 0,001$

Die genauen Zahlen sind als Mittelwerte und Standardabweichungen der Alkoholgruppen I bis IV für jeden Parameter in Tabelle 2 aufgelistet. Tabelle 3 enthält Angaben zum Normbereich sowie Ergebnisse der 4x4- und 2x2-Felder-Tafel. Während die 4x4-Felder-Tafel das Verhalten des Parameters im gesamten Wertebereich beschreibt, erlaubt die 2x2-Felder-Tafel Aussagen über pathologische Ergebnisse beim Überschreiten des Normbereichs. Ansteigen und Absinken der Werte werden durch + und - kenntlich gemacht. Bei den Angaben zur Signifikanz bedeuten:

(+)	bzw.	(-)	tendenzielle Änderung.
0			keine Signifikanz
+			Signifikanz (P < 0,05)
++			hohe Signifikanz (P < 0,01)
+++			sehr hohe Signifikanz (P < 0,001)

Parameter	Norm	4x4-Feld	2x2-Feld
BSG 1. Std.	< 7 mm	(+)	0
BSG 2. Std.	< 15 mm	(+)	+
Hb	14 - 18 g %	0	0
MCH	28 - 34 pg	0	(+)
MCV	85 - 95 fl	+	+
Erythrozyten	4,5 - 5,5 T/l	0	0
Hämatokrit	37 - 54 %	0	0
Leukozyten	5 - 9 G/l	0	+
Serumglucose	2,8 - 5,6 mmol/l	(+)	(+)
Kreatinin	77 - 109 µmol/l	(-)	(-)
Harnsäure	202 - 416 µmol/l	++	+
Cholesterin	> 6 mmol/l	++	(+)
Triglyceride	0,8 - 2 mmol/l	0	(+)
GOT	< 18 U/l	++	++
GPT	< 22 U/l	++	++
γGT	< 28 U/l	+++	+++
Alkalische Phosphatase	60 - 170 U/l	0	0

Tab. 2 Ergebnisse für sämtliche Parameter

Zeichenerklärung:	0	normal
	(-)	schwach erniedrigt (nicht signifikant)
	(+)	schwach erhöht (nicht signifikant)
	+	erhöht
	++	stark erhöht
	+++	sehr stark erhöht

Parameter	Alkohol-Konsum pro Tag			
	< 20 g	20 - 40 g	40 - 60 g	> 60 g.
BSG 1. Std	4,5 ± 5,0	5,0 ± 4,6	5,3 ± 5,7	5,2 ± 5,3
BSG 2. Std	10,9 ± 10,4	12,8 ± 10,0	13,4 ± 10,9	13,9 ± 11,3
Hb	16,0 ± 9,7	15,9 ± 10,2	16,1 ± 9,7	16,1 ± 9,3
MCH	31,1 ± 1,9	31,3 ± 1,6	31,0 ± 1,7	31,6 ± 1,6
MCV	94,0 ± 4,8	95,3 ± 5,3	94,4 ± 4,5	96,4 ± 5,3
Erythrozyten	5,15 ± 0,40	5,08 ± 0,38	5,21 ± 0,31	5,12 ± 0,38
Hämatokrit	48,6 ± 3,6	49,0 ± 3,6	48,9 ± 3,0	48,8 ± 3,0
Leukozyten	6,3 ± 1,8	6,6 ± 1,8	6,6 ± 1,7	6,9 ± 1,6
Serumglucose	4,43 ± 0,69	4,63 ± 0,92	4,42 ± 0,72	4,84 ± 0,78
Kreatinin	92,2 ± 10,6	89,7 ± 13,6	90,8 ± 10,4	86,5 ± 9,4
Harnsäure	329 ± 73	342 ± 79	372 ± 83	386 ± 101
Cholesterin	4,9 ± 1,3	5,1 ± 1,0	5,3 ± 1,2	5,5 ± 1,0
Triglyceride	1,5 ± 1,1	1,6 ± 1,0	1,5 ± 1,0	1,8 ± 1,3
GOT	13,0 ± 6,9	12,9 ± 4,2	15,5 ± 6,5	16,9 ± 7,2
GPT	17,6 ± 12,7	17,1 ± 8,4	22,4 ± 13,0	25,1 ± 16,0
γGT	21,2 ± 17,6	25,2 ± 16,4	35,1 ± 21,2	53,3 ± 55,3
Alkalische Phosphatase	117 ± 36	112 ± 31	111 ± 32	116 ± 45

Tab. 3 Mittelwert und Standardabweichung für sämtliche Parameter in den Alkohol-Gruppen I - IV

Die signifikanten Parameter wurden im Verfahren der linearen Regression ausgewertet (siehe Abschnitt 2.3.2.). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Der Korrelationskoeffizient R schwankt je nach Parameter zwischen 14 und 33 %. In der mittleren Spalte der Tabelle ist der Prozentsatz aller Werte angegeben, der in einen Vertrauensbereich von ± 40 g Alkohol pro Tag fällt (entsprechend ± 2 Bier pro Tag).

Parameter	Werte im Konfidenzintervall	Korrelationskoeffizient
γ GT	83 %	33 %
GOT	81 %	28 %
GPT	78 %	22 %
Harnsäure	72 %	24 %
MCV	71 %	21 %
Cholesterin	65 %	14 %

Tab. 4 Ergebnisse der einfachen linearen Regression

Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, haben die hier untersuchten Alkoholmengen keinen wesentlichen Einfluß auf das Differentialblutbild.

Alkohol/Tag Zelltyp	Gruppe I < 20 g	Gruppe II 20 - 40 g	Gruppe III 40 - 60 g	Gruppe IV > 60 g
Stabkernige Granulozyten	2,72	2,84	2,98	3,15
Segmentkernige Granulozyten	55,1	55,6	57,3	56,1
Eosinophile Granulozyten	1,94	2,52	2,02	2,51
Basophile Granulozyten	0,79	0,65	0,60	0,81
Monozyten	3,01	3,83	4,30	4,21
Lymphozyten	36,6	34,6	32,8	33,2

Tab. 5 Differentialblutbild ausgewertet nach Alkoholgruppen

3.2. Exakter mathematischer Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und mehreren Blutparametern

Die im Verfahren der multiplen linearen Regression (siehe Abschnitt 2.3.3.) gewonnenen Ergebnisse sind als verschiedene Kombinationen der Einzelwerte in Tabelle 6 aufgelistet. Auch hier dienen wie in Tabelle 4 der Korrelationskoeffizient und der Anteil der Werte im Konfidenzintervall als Qualitätskriterien der Korrelation. Die besseren Ergebnisse gegenüber Tabelle 4 sind offensichtlich. Es zeigt sich, daß die Größe GPT gegenüber GOT keinen Zugewinn an Information bietet. Ebenso fällt der Einfluß der Leukozyten und des Cholesterins gegenüber den anderen Parametern ab. Als optimale Kombination erweisen sich die vier Werte γ GT, GOT, MCV und Harnsäure. Alle anderen ermittelten, hier nicht aufgeführten Kombinationen auch von fünf oder mehr Parametern kommen zu keinen besseren Ergebnissen.

Da biologische Systeme oft logarithmischen Gesetzmäßigkeiten gehorchen, muß auch hier der Zusammenhang der einzelnen Parameter nicht linear sein, was in erster Näherung angenommen wurde. Wie aus der letzten Zeile der Tabelle 6 ersichtlich ist, lassen sich durch teilweise logarithmischen und exponentiellen Bezug die Ergebnisse nochmals geringfügig verbessern. Nach Berechnung der Koeffizienten lautet die endgültige Formel:

Alkoholkonsum pro Tag	=	$- 182,2 + 0,236 \times \text{MCV} + 50,02 \times \ln (\gamma \text{GT})$ $+ 0,4488 \times \exp (\text{GOT}/18) + 0,0682 \times \text{Harnsäure}$
--------------------------	---	--

Es gelten die Einheiten Alkoholkonsum in Gramm, MCV in fl μ^3 , γ GT und GOT in U/l und Harnsäure in $\mu\text{mol/l}$.

Für diese Berechnungsgrundlage liegen 92 % der Werte im Bereich ± 40 g Alkohol/Tag bei einem Korrelationskoeffizienten von 58 %.

Parameter	Werte im Konfidenzintervall	Korrelations- koeffizient
γ GT, GOT	87 %	45 %
γ GT, GPT	81 %	38 %
γ GT, HS	83 %	43 %
γ GT, MCV	82 %	36 %
γ GT, Leuko	77 %	37 %
γ GT, Cholesterin	80 %	36 %
γ GT, GOT, GPT	86 %	45 %
γ GT, HS, MCV	89 %	52 %
γ GT, MCV, Leuco	80 %	42 %
γ GT, MCV, GOT	83 %	43 %
γ GT, GOT, HS	85 %	48 %
γ GT, GOT, MCV, HS	90 %	55 %
$\ln(\gamma$ GT), $\exp(\text{GOT})$, MCV, HS	92 %	58 %

Tab. 6 Kombination mehrerer Parameter in Korrelation zum
täglichen Alkoholkonsum

4. Diskussion

Als Problem der Alkohol-Anamnese wird die Bagatellisierung hinsichtlich der Höhe des Alkoholkonsums beschrieben (15/23/102). Diese Tendenz besteht vorwiegend bei alkoholabhängigen, behandlungsbedürftigen Patienten (31). Die meisten unserer Probanden trinken nach eigenen Angaben täglich nicht mehr als 100 g Alkohol entsprechend 2,5 Liter Bier. Da sich unser Kollektiv aus gesunden Probanden ohne eigentliche Alkoholproblematik zusammensetzt und da überdies eine gründliche Alkoholanamnese anlässlich ausführlicher, teilweise mehrfacher Untersuchungen erhoben wurde, gehen wir bei aller Vorsicht davon aus, daß ausreichend zuverlässige Angaben über den minimalen Alkoholkonsum zu erhalten waren.

Die Auswirkungen des Alkohols auf Veränderungen verschiedener Laborparameter werden in zahlreichen Studien diskutiert (2/8/15/16/20/25/43/67/72/94/96/102/106/109/144/149).

Die meisten dieser Arbeiten befassen sich jedoch mit Alkohol-kranken Patienten, die einem höheren Alkoholkonsum (>100 g Äthanol/Tag) über lange Zeit ausgesetzt waren und wegen entsprechender Folgekrankheiten behandelt werden mußten, vor allem Hepatopathien, Pankreatitiden, neurologische Ausfälle, psychopathologische Veränderungen, Kardiomyopathien, Magen-Darm-Affektionen etc. Bei ähnlichen Untersuchungen an Patienten, die wegen nicht alkoholbedingter Leiden aufgenommen wurden, ist zu bedenken, daß der gleichzeitige Einfluß von verschiedenen Krankheiten und Alkohol auf Laborbefunde die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Nach gründlicher Literaturdurchsicht fanden wir nur wenige Arbeiten, die sich mit einem für die Durchschnittsbevölkerung repräsentativen Kollektiv mit vergleichsweise geringem Alkoholkonsum befaßt haben. Hier ist insbesondere die Heidelberger Studie über 1.600 gesunde Probanden bezüglich Ernährungs- und Gesundheitszustand zu nennen, (4/109), sowie die Arbeit von Chan-Yeung und Mitarbeitern, in der 1.826

gesunde männliche Arbeiter einer Papierfabrik in British Columbia untersucht wurden (16). Zober u.a. studierten die Auswirkungen des Alkohols an 50 Arbeitern und Angestellten eines Brauereibetriebes bei einem mittleren Alkoholkonsum von 75 g / Tag (149).

	(8)	(16)	(25)	(67)	(106)	(109)	(141)	(143)	(149)	eigene Studie
BSG				0						(+)
Hb		0	0	0						0
MCH			(+)	+	+					(+)
MCV	+		+	+	+		+	+		+
Erythrozyten				0	0					0
Hämatokrit			(-)	0						0
Leukozyten		0	+	0						(+)
Serumglucose			+	0	0				+	(+)
Kreatinin		-	(-)	0	0				0	(-)
Harnsäure	+		0	0	0	+		+	+	+
Cholesterin	0		(+)	0	(+)	+			0	+
Triglyceride				+		+		+	+	(+)
GOT	+	+	+	+	+		+	+	+	+
GPT			+	+	+		+		+	+
γGT	+		+	+		+	+	+	+	+
Alkalische Phosphatase	0	0	(+)	+	0			(+)	0	0

Tab. 7 Ergebnisse einiger Publikationen () über die Veränderung von Laborparametern nach chronischem Alkoholeinfluß

Zeichenerklärung: 0 normale Werte
 (-) schwach erniedrigt
 (nicht signifikant)
 (+) schwach erhöht
 (nicht signifikant)
 - erniedrigt
 (signifikant)
 + erhöht
 (signifikant)

4.1. Einzelne Parameter

4.1.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG

Ein Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG als unspezifisches Maß für akute und chronische Entzündungen ist in einem gesunden Kollektiv kaum zu erwarten. Koch und Mitarbeiter fanden bei 66 Patienten mit einem durchschnittlichen Alkoholkonsum von 80 g/Tag keine Abweichungen der BSG (67). Immerhin fällt in unserem Kollektiv ein geringer, Alkohol-abhängiger Anstieg der BSG auf. Bei den Probanden mit einem Alkoholabusus von mehr als 20 g/Tag ließ sich gegenüber der Kontrollgruppe ohne Alkoholkonsum eine signifikant höhere BSG nach zwei Stunden nachweisen. Bei exzessivem Alkoholkonsum kann als Folge einer chronischen Lebererkrankung die BSG bis auf 50 mm/h und mehr ansteigen. So konnten Lelbach und Mitarbeiter in ihrer Untersuchung über 526 Alkoholranke zeigen, daß sogar nach 50 Tagen Abstinenz etwa 25 % der Patienten pathologische BSG-Werte aufwiesen (72).

4.1.2. Hämoglobin Hb

Eine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Hämoglobinwerten ist in unserem Kollektiv nicht vorhanden, was auch andere Untersucher bestätigt haben (16/25/67). Bei sehr hohen Alkoholmengen kann ein Absinken des Hämoglobinwertes durch Eisenresorptionsstörungen, Hämolyse und Hypoproteinämie verursacht werden.

4.1.3. Mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrocyten MCH

Der mittlere Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten MCH, auch als Färbeindex Hb_E angegeben, zeigt beim Alkohol-belasteten Kollektiv häufiger pathologische Werte. Andere Untersucher kamen zum gleichen Ergebnis (25/67/106). Diese alkoholbedingte Verschiebung in den hyperchromen Bereich ist wahrscheinlich als Zellreifungsstörung im Sinne einer megaloblastären Anämie zu deuten, was auch zum Anstieg

des mittleren Erythrozyten-Volumens führt (s.d.).

4.1.4. Mittleres Erythrozyten Volumen MCV

Abb. 1 zeigt in der Alkohol-belasteten Gruppe IV die größten MCV-Werte. Viele neuere Untersuchungen beschreiben den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und erhöhtem Erythrozyten-Volumen (8/15/20/25/67/96/102/106/141/143). Der Anstieg des mittleren Erythrozyten-Volumens ist die häufigste alkohol-bedingte Blutbildveränderung (15/20/34/56) und scheint als sensibler Indikator im Vorfeld des Alkoholismus geeignet zu sein. Zu beachten ist, daß das MCV bei Alkoholikern auch nach zweiwöchiger Abstinenz relativ konstant bleibt, im Gegensatz zu anderen Alkohol-Indikatoren wie z.B. γ GT und Transaminasen (96/141). Besondere Bedeutung gewinnt das MCV bei der Differentialdiagnose, da es z.B. bei nicht Alkohol-toxischen Hepathopathien normalerweise im Normbereich bleibt. Als Ursache für diese Blutbildungsstörung im Sinne einer megaloblastären Anämie werden Folsäuremangel (19/47/139), Vitamin B6 / B12-Stoffwechselstörungen (19/75) und Eisenresorptionsstörungen (53) verantwortlich gemacht. Diese Vermutungen sind jedoch durch andere Untersucher (67/102) widerlegt worden. Für die genannten Funktionsstörungen scheint eher der schlechte Ernährungszustand vieler Alkoholiker ausschlaggebend zu sein. Wahrscheinlich übt der Alkohol bzw. sein Oxidationsprodukt Azetaldehyd einen direkt toxischen Effekt auf die Erythrozyten-Vorstufen aus (102/137).

4.1.5. Erythrozyten

Abnorme Erythrozytenwerte treten in unserem Kollektiv nicht auf. Andere Arbeiten finden ebenfalls normale (67/102/106) oder erniedrigte Werte (26/148) bei hohem Alkoholkonsum. Die Art der Anämie kann megaloblastisch sein (wie oben beschrieben) oder hämolytisch. Durch eine Alkohol-induzierte Fettleber mit Hyperlipidämie soll es über einen Defekt der Erythrozyten-Membranlipide zur Hämolyse kommen (84). Nicht auszuschließen sind ferner anämische Zustände nach Blutun-

gen aus Ösophagusvarizen und Magenulzera, die durch Alkohol verursacht werden können.

4.1.6. Hämatokrit Hk

Veränderungen des Hämatokrit sind bei unseren Probanden nicht zu erheben. Bei starkem Alkoholkonsum kann jedoch auch dieser Parameter im Rahmen einer oben diskutierten Anämie absinken (25).

4.1.7. Leukozyten

In der Untergruppe der Alkoholkonsumenten fanden wir eindeutig häufiger erhöhte Leukozyten-Werte als in der Kontrollgruppe ohne Alkohol. Dieses Ergebnis konnte durch andere Untersuchungen bestätigt werden (25), während einige Arbeiten keine Korrelation festgestellt haben (16/67). Die Ursachen für diese Leukozytose sind nicht genau geklärt. Möglicherweise spielen Stoffwechselveränderungen in Richtung einer Azidose (Laktat-Anhäufung durch Alkohol) oder einer Hyperuricämie (häufig bei Alkoholikern, s. Harnsäure) eine Rolle. Bei fortgeschrittenem Alkoholismus, vor allem mit Leberzirrhose und Knochenmarkschädigung kann die Granulozytopoese deutlich vermindert sein, was die Infektanfälligkeit vieler Alkoholiker erklären könnte. Die Reifungshemmung der weißen Reihe soll durch direkte toxische Schädigung des Alkohols bzw. seiner Abbauprodukte verursacht werden. Signifikante Verschiebungen im Differentialblutbild konnten wir nicht feststellen (siehe Tab. 5). Es war jedoch ein leichtes Absinken der Lymphozyten zu verzeichnen, wie auch an anderer Stelle beschrieben (91).

4.1.8. Serum-Glucose

Eine signifikante Änderung der Blutzucker-Werte war in unserem Kollektiv nicht nachweisbar, wohl aber ein tendenzieller Anstieg mit wachsendem Alkoholkonsum. Von anderen Autoren ist ebenfalls eine Blutzuckererhöhung im Zusammenhang mit Alkohol gefunden worden (25/149). Wahrscheinlich stimulieren die unter Alkoholeinfluß verstärkt ausgeschütteten Hormone Cortison und Adrenalin die hepatische Gluconeogenese, so daß es zu einer Hyperglycämie kommen kann (41). Nachdem Äthanol über eine Aktivierung des zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) den Glykogen-Abbau in der Leber anregt (54), ist auch durch diesen Mechanismus eine relativ kurzfristige Blutzuckersteigerung denkbar. Diese Ausführungen treffen jedoch nur für den gut ernährten Organismus zu. Andere Autoren vermuten eine alkoholbedingte Hemmung der Gluconeogenese (5/33/36). Bei kachektischen Patienten mit verminderten Glykogen-Reserven sinkt der Blutglucose-Gehalt unter Alkoholeinwirkung ab (37/123). Nach exzessiver Alkohol-Exposition ist der transmurale Glucose-Transport vermindert (42) und die Enzym-Aktivität der Glykolyse und Glukoneogenese eingeschränkt (54), was ebenfalls zu niedrigem Blutzucker führt. Sowohl Insulin-Spiegel-Erniedrigung als Folge einer alkoholbedingten Pankreatitis (44/89) wie auch Insulin-Spiegel-Erhöhen durch verminderten Abbau bei Leberschäden (28) sind Folgeerscheinungen des chronischen Alkoholabusus, die sich als Hyper- oder Hypoglycämie manifestieren können.

4.1.9. Kreatinin

Die Serum-Kreatininwerte scheinen bei steigendem Alkoholkonsum abzufallen, wenngleich dieses Ergebnis statistisch nicht zu sichern ist. Andere Studien beobachten keine Veränderungen (67/106/149) oder kommen zum gleichen Ergebnis (16/25). Chan-Yeung und Mitarbeiter versuchen diesen Effekt zu erklären: Alkohol im allgemeinen, jedoch speziell Bier in größeren Mengen hemmt nachweisbar die Freisetzung des anti-

diuretischen Hormons ADH aus dem Hypophysenhinterlappen (66/120) und induziert so die Diurese, was zu vermehrter Kreatinin-Exkretion führen soll. Diese Deutung ist anzuzweifeln, da die Kreatinin-Clearance im wesentlichen von der glomerulären Filtrationsleistung abhängig ist und Kreatinin in normalen Konzentrationen weder sezerniert, noch resorbiert wird (57/118). Vom anti-diuretischen Hormon hingegen wird die Wasser-Rückresorption im distalen Tubulus und im Sammelrohr des Nephrons gesteuert, was einem physiologisch anderen Mechanismus entspricht. Eine Interpretation dieses Ergebnisses bleibt somit auch nach gründlichem Literaturstudium schwierig.

4.1.10. Harnsäure

Abbildung 2 zeigt den kontinuierlichen hochsignifikanten Anstieg der Harnsäure mit wachsendem Alkoholkonsum. Dieses Ergebnis wird von anderen Untersuchern gestützt (8/21/93/109/143/149). Es wurden jedoch auch unveränderte Werte angegeben (25/67/106). Mertz und Mitarbeiter (85) haben den Mechanismus aufgeklärt: Bei der Oxidation von Alkohol zu Azetaldehyd und weiter zu Azetat wird Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid NAD in seine reduzierte Form NADH_2 umgewandelt, woraus eine Beeinträchtigung aller NAD-abhängigen Reaktionen im Organismus resultiert. Unter anderem wird die Überführung von Laktat in Pyruvat gehemmt. Der ansteigende Laktatspiegel im Blut hat eine verminderte renale Harnsäureausscheidung mit sekundärer Hyperuricämie zur Folge, worauf auch an einer anderen Stelle hingewiesen wird (39). Die durch ungenügende Nahrungszufuhr bei manchen Alkoholikern bedingte Ketose verstärkt diesen Effekt. Bemerkenswert ist der enorme Harnsäureanstieg bei Biertrinkern. So zeigen bei der Studie von Zober und Mitarbeitern 56 % der Brauereiarbeiter pathologische Harnsäurewerte (149). Da im Bier selbst vermehrt Purine enthalten sind, dürfte die Harnsäure als Endprodukt des Purin-Stoffwechsels bei oraler Aufnahme großer Mengen von Purinnucleinsäuren ansteigen.

4.1.11. Cholesterin

Die Korrelation zwischen Cholesterin und Alkoholkonsum ist in unserem Kollektiv hochsignifikant, wobei pathologische Werte seltener zu beobachten waren (Tab. 1). Die Verteilung in den einzelnen Alkoholgruppen zeigt Abb. 3. Diese Ergebnisse decken sich mindestens tendenziell mit einigen Untersuchungen (25/58/84/95/106/109), während andere keinen Zusammenhang feststellen konnten (8/67/149). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu bedenken, daß bei Übergewichtigen die Cholesterinwerte häufig höher ausfallen (45/136). So weisen auch unsere Alkohol-konsumierenden Probanden im Durchschnitt ein geringfügig höheres Körpergewicht auf (siehe Tab. 3). Eine Verfälschung der Daten durch Alter oder Zigarettenrauchen muß ebenfalls bedacht werden.

Bei der Entgiftung des Äthanol in der Leber fällt verstärkt Acetat und Acetyl-CoA an, was nur zum kleinen Teil in den Zitrat-Zyklus eingeschleust wird (46). Da Acetyl-CoA Ausgangssubstrat der Cholesterin-Biosynthese ist (13), wird eine verstärkte Cholesterin-Produktion bei erhöhtem Acetyl-CoA-Angebot wahrscheinlich.

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß nach einmaliger größerer Alkoholgabe die Cholesterin-Synthese in der Darm-Mucosa zunimmt. Dieser Effekt ließ sich jedoch nach mehrwöchiger Gabe kleinerer Mengen Alkohol nicht mehr nachweisen (86). Möglicherweise sind nicht die Alkoholdosen allein, sondern die Trinkgewohnheiten mitentscheidend für die Veränderungen des Fettstoffwechsels. Der Gewohnheitstrinker, sogenannter Delta-Typ nach Jellinek und Feuerlein (30), evtl. als Wohlstandsbürger mit reichhaltiger Ernährung, wird die Kalorien des Alkohols zum Teil in Fett umsetzen. Die Entwicklung einer Alkohol-bedingten Fettleber kann ebenfalls zur Hyperlipidämie beitragen. Ganz anders reagiert der Organismus bei episodischen Alkoholexzessen (sogenannter Epsilon-Typ). Hier kann die übermäßige Alkoholzufuhr zur Entkopplung der Atmungskette führen, wobei im Vergleich zur

verbrauchten O_2 -Menge weniger energiereiches Adenosintri-phosphat ATP und statt dessen Wärme gebildet wird (103). Dies kann bei gleichzeitig eingeschränkter oder vernachlässigter Nahrungsaufnahme zu bedrohlicher Unterernährung führen.

Aufsehen erregten Hobson et. al. mit ihrer Feststellung, daß bei Alkohol trinkenden älteren Menschen die Gesamt-Cholesterin-Werte auffallend niedrig seien (51). In fünf weiteren epidemiologischen Studien an mehreren 1.000 Probanden konnte gezeigt werden, daß Alkohol mit der HDL-Serum Cholesterin-Fraktion positiv und mit der LDL-Fraktion negativ korreliert (14). LDL-Cholesterin ist als einer der wesentlichen Risikofaktoren für Arteriosklerose anerkannt (13). Somit liegt der Schluß nahe, geringe Alkohol-Mengen könnten vor Koronarsklerose schützen. Dies stimmt mit einer alten Erfahrung der Pathologen überein, daß bei nichtrauchenden Alkoholikern selten arteriosklerotisch veränderte Koronarien zu finden sind (103). Die wissenschaftlichen Meinungen bleiben jedoch widersprüchlich. Einige Untersucher verteidigen die protektive Wirkung des Alkohols (81/103), wohingegen andere diese Theorie anzweifeln (22/39/61/77/109/135).

4.1.12. Triglyceride

Einen signifikanten Anstieg der Triglyceride durch Alkoholeinfluß konnte unsere Studie nicht beweisen, obgleich tendenziell häufiger pathologische Werte vorkamen (siehe Tab. 1). Die meisten anderen Autoren finden eine positive Korrelation zwischen Triglyceriden und Alkoholabusus (60/67/90/95/109/143/149). Der Triglyceridanstieg wurde auch nach akuter Alkohol-Exposition gemessen (3/59/114). Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich evtl. so erklären, daß unser Kollektiv aus gesunden Probanden besteht, während die anderen Studien alkoholranke Patienten mit höherem Alkoholkonsum untersuchten. Somit gewinnt der Parameter differentialdiagnostische Bedeutung: Im

Vorfeld des Alkoholismus scheinen die Serum-Triglyceride zunächst niedrig zu sein, steigen aber bei alkoholtoxischen Lebererkrankungen in der Regel an. Bei Hepatopathien anderer Genese, insbesondere intra- und extrahepatische Cholestasen bleiben die Werte meist im Normbereich (45). Nach extrem hohen, stark toxischen Alkoholmengen jedoch kann es im Endstadium (z.B. bei Leberzirrhose mit eingeschränkter Synthese-Leistung) zur Hypolipämie kommen. Dieser Effekt äußert sich deutlich in der Studie von Koch u.a. (67): Während bei einer täglichen Alkoholmenge bis 140 g die Triglyceride ansteigen, bewirken höhere Alkoholdosen ein Absinken der Werte. Die hier vermutete Erklärung über das unterschiedliche Verhalten der Blutfette abhängig von der Menge zugeführten Alkohols wird durch eine weitere tierexperimentelle Arbeit gestützt: Bei Alkohol-exponierten Ratten verändern Alkohol-Konzentrationen bis 1% die Werte nicht, Konzentrationen zwischen 1 und 2% erhöhen die Triglycerid-Spiegel und darüberliegende Konzentrationen erniedrigen sie (3). Schließlich dürften - wie schon beim Abschnitt Cholesterin 4.1.11. erwähnt - zahlreiche andere Faktoren Einfluß auf den Blut-Triglyceridspiegel nehmen wie Alter, Gewicht, Nikotinabusus, genetische Disposition, hormonelle Einflüsse, Trinkgewohnheiten, Ernährungszustand u.a.

Zur Erklärung der Hyperlipämie unter Alkohol-Einfluß lassen sich mehrere Interpretationen anführen: Durch Äthanol-induzierte verstärkte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin wird die Lipolyse gesteigert, was zum Anstieg der freien Fettsäuren sowie des Acetyl-CoA im Blut führt (115). Gleichzeitig ist die Anhäufung der Fettsäuren dadurch begünstigt, daß Äthanol die Fettsäuren als normalen Brennstoff in den Mitochondrien verdrängt (74). Zum anderen wird nach Äthanol-Oxidation und Verschiebung des NAD-NADH- Gleichgewichts verstärkt Dihydroxyacetonphosphat in Glycerophosphat umgewandelt. Durch diese Mechanismen sind die Voraussetzungen zur verstärkten Triglycerid-Synthese in der Leber geschaffen. Als klinische Folgekrankheiten der Hyperlipämie sind

Leberschäden und Hämolyse (sogenanntes "Zieve-Syndrom") sowie Pankreatitiden bekannt.

4.1.13. Transaminasen GOT, GPT

Die Enzyme Glutamat-Oxalat-Transaminase GOT und Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT steigen bei den von uns untersuchten Probanden in Korrelation zum Alkohol hochsignifikant an (siehe Abb. 4 und 5). Dieser Befund wird von vielen anderen Untersuchern anerkannt (8/11/16/20/25/67/72/94/106/112/125/127/141/143/149). Koch und Mitarbeiter demonstrieren, daß bei Alkoholmengen bis 80 g/Tag die Enzyme unwesentlich, bei größeren Mengen jedoch häufig pathologisch verändert sind (67), was auch an einer anderen Stelle so gewertet wird (27). Andere Autoren weisen einen Alkoholkonsum bis 60 g/Tag für Männer als unbedenklich aus (87/113/126). Die Grenzen der täglichen Trinkmenge werden von Klavis et. al. wie folgt gesetzt (65): Bis 40 g Alkohol/Tag beobachtet man meist keine Enzymerhöhungen. Im Grenzbereich zwischen 40 und 80 Gramm können steigende Werte vorkommen, wobei das pathologische Korrelat häufig einer Leberzellverfettung entspricht, jedoch kein sicherer Krankheitswert angenommen werden kann. Bei einem Verbrauch von mehr als 80 g Alkohol/Tag sind deutlich pathologische Enzymwerte zu erwarten, was die Gefahr einer Alkohol-toxischen Hepatitis und nach mehrjährigem Abusus einer Leberzirrhose mit sich bringt. Wir würden unseren Untersuchungen zufolge erhöhte Enzymreaktionen ab etwa 40 - 60 g angegebene Alkoholmenge pro Tag annehmen.

GOT und GPT werden als Indikatorenzyme für eine Störung der Membranintegrität angesehen (105/129). Eine regelrechte Schädigung der Leberparenchymzelle wird also schon bei vergleichsweise mäßigem, chronischem Alkoholkonsum evident. Die Enzyme verändern sich jedoch noch nicht nach einmaliger Alkoholexposition (100). In unserem Kollektiv nimmt die GPT etwas höhere Werte als die GOT an, was mit den Ergebnissen von Zober u.a. etwa übereinstimmt (149). Liegt der sogenann-

te "de Ritis-Quotient" GOT/GPT unterhalb 0,7, so sind leichtere Leberzellschädigungen in Form von Verfettung, Zellschwellung und Permeabilitätsstörung zu vermuten (siehe auch Tab. 7). Bei exzessivem Alkoholkonsum nimmt dieser Quotient höhere Werte an, speziell bei Leberzirrhose Werte über 1,0, was auf vermehrte Nekrosen der Hepatozyten hindeutet (11/129/141).

Die Enzyme GOT und GPT steigen also fast immer bei übermäßigem chronischem Alkoholkonsum an und erlauben eine Abschätzung hinsichtlich der Schwere des Leberleidens. Sie sind jedoch keineswegs spezifisch für Alkohol-toxische Schädigung. Ähnlich hohe Werte sind bei chronischen Hepatitiden zu erwarten (50-200 U/l), evtl. höhere Werte bei frischem Gallengangsverschluß (100-250 U/l) und extrem hohe Enzymanstiege bei akuten Hepatitiden (200-700 U/l) (11/57/63). Auch andere Erkrankungen wie z.B. Herzinfarkt, Lungeninfarkt, Muskelerkrankungen, Pankreatitis u.a. können für einen Transaminasenanstieg verantwortlich sein (118).

4.1.14. Gamma-Glutamal-Transferase γ GT

Die γ GT zeigt im Vergleich zu allen anderen hier untersuchten Parametern den deutlichsten Anstieg bei wachsendem Alkoholkonsum (Abb. 6). Hiermit stimmen zahlreiche Untersucher überein (2/8/11/15/25/65/67/70/80/87/94/96/102/109/112/125/127/129/141/143/149), so daß dieses Enzym zu Recht als sensibelster Indikator für Alkoholabusus populär geworden ist.

Die Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase beruht primär nicht auf einer Leberzellschädigung (80). Vielmehr induziert Äthanol die Aktivität des Enzyms in den Mikrosomen der Hepatozyten (124). Entsprechend einer Halbwertszeit im Serum von ca. 3-6 Tagen (141) ist dieser Mechanismus nicht akut auslösbar. Das bedeutet, daß bei einmaligem Alkoholrausch ein Enzymanstieg nicht zu erwarten ist (100/129), sondern vielmehr eine chronische, meist länger dauernde Alkoholexposition vorausgegangen sein muß. Entsprechend kann auch die signifikante Erniedrigung der γ GT nach Alkohol-Abstinenz von wenigstens einer Woche einen Hinweis auf Alkoholismus geben (102/141).

Die γ GT kommt als membrangebundenes Enzym in vielen parenchymatösen Organen vor; nennenswerte Aktivitäten finden sich in Leber, Pankreas, Niere, Milz und Dünndarm (11/39/118). Die klinische Bedeutung der γ GT-Erhöhung liegt jedoch fast ausschließlich in Erkrankungen der Leber und des Gallengangsystems (11/13/57). Die höchsten Werte (um 1.000 U/l und mehr) werden bei schwerer Alkoholintoxikation bis zum Delirium tremens beobachtet. Da die γ GT zusammen mit der alkalischen Phosphatase AP und der Leucin-Arylamidase LAP zu den "Cholestase-anzeigenden" Enzymen gerechnet wird (2/11/39/118), sind die Werte beim Gallengangsverschluß jedweder Genese meist stark erhöht, ferner bei Lebermetastasen und Leberzirrhose mit cholangitischer Komponente. Nicht so hohe Enzymanstiege (um 100 U/l) deuten auf akute oder chronische Hepatitiden hin. Stauungs- und Fettleber sowie sekundäre

Leberbeteiligung nach Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa Herzinsuffizienz und Pankreatitis können für mäßig erhöhte γ GT-Werte verantwortlich sein (2/11/57/112/ 129). Nicht übersehen werden darf die γ GT-Enzyminduktion durch Medikamente speziell durch Östrogene, Sedativa und Narkotika (39).

Da bei Alkoholgenuß die γ GT stark, die Transaminasen hingegen relativ mäßig ansteigen, ist der Quotient γ GT/GOT als differentialdiagnostisches Kriterium eingeführt worden (2/11/112). Dieser Quotient liegt bei chronischer alkoholtoxischer Hepatitis über 6, während bei Hepatitiden anderer Genese Werte um 1 bis 3 festgestellt wurden. Bei der alkoholischen Fettleber sollen Werte zwischen 1 und 3, bei alkoholbedingter Leberzirrhose Werte zwischen 3 und 6 auftreten.

4.1.15. Alkalische Phosphatase

Bei den hier untersuchten Probanden ändert sich die alkalische Phosphatase mit steigendem Alkoholkonsum nicht. Einige andere Studien berichten das gleiche Ergebnis (8/16/43/72/106/125/149), wieder andere haben tendenziell oder signifikant ansteigende Werte nachgewiesen (2/15/25/67/94/143). Da die alkalische Phosphatase in hohen Konzentrationen in den Zellen des Gallengangsystems und der Gallenblase vorkommt, steigen bei entzündlichen Prozessen des Gallengangsystems im Rahmen eines Verschlußikterus die Blutwerte sehr deutlich an. Bei der Beurteilung von Lebererkrankungen kann die alkalische Phosphatase zur Differentialdiagnostik herangezogen werden. Während das Enzym bei alkoholbedingten Schäden nicht oder nur mäßig ansteigt, werden bei intra- und vor allem extrahepatischen Cholestasen deutlich höhere Werte erreicht (11/15/94).

4.2. Beziehung mehrerer Parameter zum Alkoholkonsum

Nachdem die Korrelation zwischen täglicher Alkoholmenge und einzelnen Blutwerten ausführlich behandelt ist, stellten wir uns die Frage, inwieweit der gleichzeitige Einfluß mehrerer Parameter die vorgelegten Ergebnisse verändern oder evtl. verbessern kann. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Beziehung des Alkoholkonsums zu einzelnen Werten zwar vorhanden ist, statistisch gesehen jedoch keinen sehr engen Zusammenhang erkennen läßt (siehe Abschnitt 3.1.2.). Für die breite Streuung der Meßwerte gibt es mehrere Erklärungen: teilweise unsichere anamnestische Angaben der täglichen Trinkmenge, unterschiedliches Vorgehen bei der Blutabnahme, individuelle biologische Streuungen, meßtechnisch bedingte Schwankungen im Blutlabor u.a. Grundsätzlich besteht jedoch die Möglichkeit, durch einen Zugewinn von Informationen den Einfluß dieser Störgrößen zu reduzieren. Durch das Verfahren der multiplen linearen Regression läßt sich aus der Kombination von nur vier Werten γ GT, GOT, MCV und Harnsäure mit Hilfe der hier speziell entwickelten Formel (siehe Abschnitt 3.2.) eine genauere Korrelation zum Alkoholverbrauch ableiten, als dies bei der Erfassung der einzelnen Parameter der Fall ist.

Der praktische Nutzen dieser Rechengrundlage liegt darin, daß man bei alleiniger Kenntnis dieser vier charakteristischen Blutwerte den Alkoholkonsum wenngleich nicht exakt bestimmen, so doch für die meisten Probanden (92 %) größenordnungsmäßig ausreichend gut einordnen kann, und zwar in einem Bereich von ± 40 g Alkohol pro Tag. Da sich unser Kollektiv aus gesunden, leistungskräftigen Probanden zusammensetzt, könnte die hier retrospektiv ermittelte Formel bei aller Vorsicht auch prospektiv für andere fraglich alkoholgefährdete Personen eine Hilfe zur Abschätzung des Alkoholkonsums leisten.

4.3. Differentialdiagnose des alkoholtoxischen Leberschadens

Es ist mehrfach versucht worden, aus der unterschiedlichen Konstellation bestimmter Laborwerte Hinweise auf die Genese eines Leberleidens zu gewinnen (2/11/63/100/112/129). Abzugrenzen sind die verschiedenen Alkohol-bedingten Hepatopathien, nämlich Fettleber, alkoholtoxische Hepatitis und Leberzirrhose von anderen Erkrankungen wie Virus-Hepatitis, andere Zirrhose-Formen, Lebertumoren und Gallenwegsaffektionen. Hierbei spielen nicht nur die Transaminasen und die Gamma-Glutamyl-Transferase eine Rolle, sondern auch deren Verhältnis untereinander, ausgedrückt in den Quotienten GOT/GPT und γ GT/GOT (siehe Abschnitt 4.1.13. und 4.1.14.). Die Werte alkalische Phosphatase AP, Bilirubin und Cholinesterase ChE können weitere wertvolle Informationen zur Differentialdiagnose beitragen. Eine Übersicht für eine mögliche Einteilung gibt Tabelle 8. Selbstverständlich kann diese Auflistung nur ein grober Anhaltspunkt sein. Individuelle Abweichungen je nach Schwere des Krankheitsbildes, akuter oder chronischer Verlaufsform, andere Grunderkrankungen etc. können die Laborwerte ganz unterschiedlich beeinflussen.

Leberschaden	GPT	GOT	$\frac{\text{GOT}}{\text{GPT}}$	γGT	$\frac{\gamma\text{GT}}{\text{GOT}}$	AP	ChE	Bili-rubin
Alkohol-toxische Fettleber	+	(+)	~0,7	++	3-6	0	(+)	(+)
Alkohol-toxische Hepatitis	(+)	(+)	~0,7	+++	>10	(+)	(-)	(+)
Alkohol-toxische Zirrhose	(+)	+	>1,5	+++	>3	(+)	--	(+)
Akute Virus-Hepatitis	+++	+++	~0,7	++	<1	+	(-)	+
Chronische Virus-Hepatitis	+	+	~0,7	+	~1	0	0	+
Hepatitische Zirrhose	(+)	+	>1,5	+	~1	0	--	(+)
Leber-Tumoren	+	+	~2	+++	>6	++	-	+
Gallengangverschluss	+	+	~0,7	++	~6	+++	0	+++

Tab. 8 Enzymverhalten verschiedener Lebererkrankungen
modifiziert nach (11)

Zeichenerklärung: 0 normal
 (-) schwach erniedrigt
 - erniedrigt
 -- stark erniedrigt
 (+) schwach erhöht
 + erhöht
 ++ stark erhöht
 +++ sehr stark erhöht

4.4. Differentialdiagnose berufs- und alkoholbedingter Lebererkrankungen

Es sind bis heute zahlreiche Noxen bekannt geworden, die die Leber als zentrales Stoffwechsel- und Entgiftungsorgan in besonders hohem Maße belasten. Leberschäden durch arbeits-toxische Stoffe im gewerblichen Bereich stellen ein aktuelles Problem der Arbeitsmedizin dar und verursachen versicherungsrechtlich erhebliche Folgekosten (150). Der arbeitsmedizinische Gutachter wird immer wieder vor die schwierige Aufgabe gestellt, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem Leberleiden und gesundheitsgefährdenden Stoffen im Berufsleben zu sichern oder abzulehnen.

Zur Begutachtung gehört der Nachweis der Existenz und möglichen Konzentration von Schadstoffen am Arbeitsplatz sowie eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Von spezielleren diagnostischen Verfahren kommt die Leberpunktion mit histopathologischer Analyse zur Anwendung, sofern sie vom Patienten geduldet wird. Aber auch hieraus ist nicht unbedingt ein sicherer Schluß auf ursächliche berufsbedingte Noxen zulässig (52/101/116/150). Weiterhin können klinisch chemische Analysen im Blut wertvolle Informationen liefern, zumal die Enzymdiagnostik der Leber eine Vielzahl von Parametern bereitstellt, die für differentialdiagnostische Erwägungen bedeutsam sind.

Glücklicherweise bleiben echte, durch Industriechemikalien bedingte Leberschäden eine Ausnahme. Neben verschiedenen anderen Ursachen wie z.B. Diabetes mellitus, Virus-Hepatitis, Fehlernährung, Medikamentenmißbrauch usw. scheint es sich bei der großen Mehrzahl der Anträge auf Anerkennung als Berufskrankheit um die Folgen chronischen Alkoholkonsums zu handeln (18/65/78/101/126/150). Loos macht in seiner Studie über die Gefährdung durch organische Lösungsmittel darauf aufmerksam, daß ein Zusammenhang zwischen erhöhten Transaminasenwerten und Beschäftigungsdauer nicht besteht, die Korrelation mit der zugegebenen Alkoholmenge jedoch statistisch

signifikant ist (78). Die gleiche Aussage wird von einem anderen Untersucher bestätigt (27).

Wenig erforscht wurde bislang die gleichzeitige Belastung durch verschiedene berufliche und außerberufliche Substanzen. Hierbei scheinen Unverträglichkeitsreaktionen mit Alkohol und synergistische Wirkungen mehrerer Gifte von Bedeutung zu sein (52/63/78/87/107/116).

Eine Auflistung von Substanzen, die im Berufsleben vorkommen und lebertoxische Wirkungen verursachen können, ist in Tabelle 8 zusammengestellt. Die Auswahl ist in Anlehnung an die Einteilung nach Zober et. al. (150) getroffen unter besonderer Berücksichtigung der in den "Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen" angeführten Substanzen (9). Hierbei wird der Grad der Lebertoxizität in Übereinstimmung mit Klavis (65) gewertet als:

++ Obligat lebertoxische Substanz

Nach bestimmter Dosierung tritt regelmäßig ein Leberschaden auf, der von hohen Enzymanstiegen begleitet ist und sich klinisch in allen Abstufungen von der unkomplizierten Fettleber, endzündlichen Prozessen bis zur schwersten Zelldegeneration, Fibrose und Leberzirrhose mit letalem Ausgang auswirken kann. Bei Verdacht auf vorbestehenden Leberschaden muß der Kontakt mit diesen Substanzen grundsätzlich vermieden werden.

+ Relativ lebertoxische Substanz

Bei MAK-Wert-Überschreitung sind Leberparenchymschäden möglich. Histologisch finden sich meist vereinzelte Leberzellverfettungen, -Schwellungen und Nekrosen, die aber grundsätzlich rückbildungsfähig sind. Schwere Erkrankungen sind selten beobachtet worden. Auch hier ist bei nicht ausgeheilter Leberbeschädigung, insbesondere Alkohol-toxischer oder viraler Genese, eine Weiterbeschäftigung am gefährdeten Arbeitsplatz abzulehnen.

(+) Gering lebertoxische Substanz

Bei Kontakt mit diesen Stoffen sind erhöhte Enzymbefunde festgestellt worden. Die klinische Symptomatik nach Intoxikation ist meist gering ausgeprägt und transitorischer Natur oder fehlt ganz. Von einigen Autoren wird der zur Anerkennung einer Berufskrankheit geforderte Kausalzusammenhang als nicht bewiesen angesehen. Dennoch ist eine Weiterbeschäftigung bei akuter Virushepatitis, aktiver, schwerer Leberzirrhose und exzessivem Alkoholabusus nicht anzuraten.

Substanzen	Grad der Leber- toxizität	Berufsgenossen- schaftlicher Grundsatz
Halogen-Kohlenwasserstoffe	+	
Tetrachlorkohlenstoff	+	G 13
Tetrachlorethan	+	G 18
Dichlorethan	+	-
Trichlorethylen	+	G 14
Perchlorethylen	+	G 17
Methylchlorid	(+)	G 28
Vinylchlorid	+	-
 Benzol und Homologe Xylol, Toluol	 (+)	 G 8, G 29
 Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen	 +	 G 33
z.B. Phenylamin (=Anilin)		
Diaminobiphenyl (=Benzidin)		
Naphthylamin		
Trinitrotoluol		
Trinitrophenol		
Nitrobenzol		
 Anorganische Substanzen		
Phosphor	+	G 12
Arsen	+	G 16
Blei	(+)	G 2
 Dimethylformamid	 +	 -

Tab. 8 Auswahl hepatotoxischer Industriechemikalien
modifiziert nach Zober (100)

4.4.1. Tetrachlorkohlenstoff

Als typischer Vertreter der stark lebertoxischen, chlorierten Kohlenwasserstoffe ist Tetrachlorkohlenstoff bezüglich seiner Wirkung auf den menschlichen und tierischen Organismus gut untersucht (17/40/76/87/101/112/127/130). Halogenierte Kohlenwasserstoffe finden Anwendung als Lösungs- und Reinigungsmittel, vor allem als Extraktionsmittel für Öle, Fette, Harze, Wachse, Teer etc. Intoxikationen durch versehentliche bzw. suizidale Einnahme oder durch Inhalation bei Überschreiten des MAK-Wertes werden immer wieder beobachtet. Trotz der schweren Vergiftungserscheinungen ist Tetrachlorkohlenstoff auch heute noch in Industrie und Handel anzutreffen, wird aber zunehmend durch weniger giftige Substanzen wie z.B. Perchlorethylen und Trichlorethylen ersetzt.

Wie alle lipidlöslichen Substanzen greift Tetrachlorkohlenstoff die Membranlipide an, was seine stark narkotische, leber- und nierentoxische Wirkung erklärt. Typisch für die akute Vergiftung ist die Zwei-Phasen-Symptomatik: Nach Reizung der Schleimhäute und zentralen Erscheinungen wie Schwindel, Kopfschmerz, Erbrechen, Bewußtseinsstörungen, Atemdepression etc. können am 2. oder 3. Tag alle Schweregrade von Leber- und Nierenparenchymschäden eintreten. Oligo- bzw. Anurie mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen sowie Tubulusnekrosen, nephrotisches Syndrom und Albuminurie kommen bei Vergiftungen vor. Häufiger sind Reaktionen der Leber wie massiver Zelluntergang, ausgedehnte Fetteinlagerungen und akute Leberdystrophie mit tödlichem Verlauf oder Übergang in Leberzirrhose. Klavis hat bei 50 - 60 % der Vergiftungsfälle schwere Hepatopathien diagnostiziert (63). Auffallend ist der sehr hohe Anstieg der Transaminasen von häufig 1.000 U/l bis zu extrem hohen Werten von ca. 30.000 U/l (17/63/87). Am 4. Tag post intoxicationem erreicht der Enzymanstieg ein Maximum, wobei meist die GOT höhere Werte annimmt als die GPT und diese wiederum höhere Werte als die GlDH. Alkalische Phosphatase, Bilirubin und

γ GT verändern sich vergleichsweise nur wenig. Wird das akute Ereignis überlebt, nehmen die Enzyme nach ca. zwei Wochen wieder normale Werte an. Die Blutuntersuchung kann ferner auffallen durch Eiweißmangel, speziell Prothrombin-Verlust mit hämorrhagischer Diathese und Albumin-Verlust mit Ödem-Neigung, Linksverschiebung im Differentialblutbild, Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutzucker-Abfall, Leukozytose mit relativer Lymphopenie u.a.

Der Therapieverlauf nach Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation hat gezeigt, daß Patienten mit vorbestehender Leberschädigung, insbesondere Alkoholiker, stärker gefährdet sind (35/87). Ein tödlicher Ausgang einer Vergiftung wird von Hofmann (52) beschrieben und mit dem Konsum von einer Flasche Schnaps täglich in Verbindung gebracht.

4.4.2. Tetrachlorethan, Dichlorethan

Als Lösemittel sind Tetrachlorethan und das chemisch verwandte Dichlorethan heute nur noch selten in Gebrauch. Die medizinische Anwendung als Narkoticum oder Rheumaeinreibungsmittel ist wegen der starken toxischen Nebenwirkung obsolet. Gelegentlich findet man diese Substanzen noch bei der Schädlingsbekämpfung und in Feuerlöschmitteln. Die Vergiftungssymptome und die Veränderungen der Blutanalyse sind der ausführlich geschilderten Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung sehr ähnlich (siehe Abschnitt 4.4.1.). Schwere Niereninsuffizienzerscheinungen im Sinne von Oligurien fehlen hier, dafür kommen polyneuritische Symptome häufiger vor. Die Monozyten sind öfters vermehrt und zeigen degenerative Veränderungen (87).

4.4.3. Trichlorethylen, Perchlorethylen

Die oxidative Dehalogenierung chlorierter aliphatischer Kohlenwasserstoffe führt zu unterschiedlich stark reaktiven Metaboliten, was über die eigentliche Giftigkeit der Verbindung entscheidet. Während bei Tetra-

chlorkohlenstoff stark reaktive, freie Radikale gebildet werden, sind die Metaboliten der weit verbreiteten Löse- bzw. Reinigungsmittel Tri- und Perchlorethylen weniger giftig.

Schleimhautreizung, Gastroenteritis, Herzrhythmusstörungen und Dermatosen sowie zentrale Störungen, z.B. Kopfschmerzen, Bewußtseinseintrübung, Hirnnervendegeneration u.a. prägen das Bild der Intoxikation mit Tri- oder Perchlorethylen. Etwa 10 - 15 % der Vergiftungen ziehen Leberschäden nach sich, die meist nicht so fulminant verlaufen wie bei den bisher genannten Kohlenwasserstoffen und selten über einfache Leberverfettungen, geringe entzündliche Reaktionen und Einzelzellnekrosen hinausgehen (63/101/133). Die Chancen für eine Regeneration bei rechtzeitiger Erkennung und Vermeidung des Schadstoffes sind gut. Dementsprechend erreichen die Transaminasen nur selten mehr als 50 U/l innerhalb der ersten drei Tage nach Intoxikation, wobei meist die GOT höhere Werte als die GPT annimmt (63/87/132). Auch im Tierversuch konnten nur geringe Enzymanstiege gemessen werden. Andere Laborwerte wie alkalisch Phosphatase, Cholesterin, Bilirubin, γ GT bleiben meist im Normbereich. Eine Verschiebung der Eiweißfraktionen mit erniedrigten γ -Globulinen und erhöhten α -Globulinen kann im Rahmen einer Intoxikation auftreten. Spezifisch und für die Praxis ausreichend genau ist die Nachweisreaktion des toxischen Metaboliten Trichlor-essigsäure nach Fujiwara, der in unterschiedlichen Mengen bei Tri- und Perchlorethylen gebildet wird (87/131).

Essing (27) konnte bei Arbeitern der Deutschen Bundesbahn Transaminasen-Anstiege nachweisen, die nicht von der Dauer der Perchlorethylen-Exposition, wohl aber von höheren Alkoholgengen abhängig waren. Es gibt Anzeichen dafür, daß bei vorgeschädigter Leber z.B. nach Hepatitis oder übermäßigem Alkoholgenuß die halogenierten Kohlenwasserstoffe auch bei Einhaltung der MAK-Werte zur Erhöhung der Leberenzyme führen können (141). Andererseits scheint die bekannte Alkohol-Intoleranz ähnlich der Wirkung von Antabus auf einer latenten Leberschädigung durch Tri- oder Perchlorethylen

zu beruhen (87).

4.4.4. Methylchlorid

Methylchlorid wird in der chemischen Industrie, der Farbenindustrie, in Kühlanlagen, als Feuerschutzmittel und zur Ungezieferbekämpfung gebraucht. Diese Substanz bzw. seine Metaboliten gelten als schweres Nervengift. mit der Folge von disseminierten Degenerationsherden in Gehirn und Rückenmark, was sich z.B. in Intentionstremor, Ataxie, Verwirrtsein, Somnolenz, Krämpfen u.a. klinisch manifestiert (87/133). Über Lungenödem und Niereninsuffizienz ist berichtet worden, wohingegen Leberschäden nur in seltenen Fällen auftreten und dann von der Symptomatik her meist nicht im Vordergrund stehen. Popper berichtet von zwei Hepatopathien bei ca. 150 exponierten Personen (101), während Klavis bei 17 Intoxikationen keine klinisch relevante Leberfunktionsstörung ausmachen kann, aber im Tierversuch geringe GPT-Erhöhungen beobachtet (63). Diagnostisch hinweisend für eine Vergiftung mit Methylchlorid ist der Nachweis des Stoffwechselprodukts Ameisensäure im Harn.

4.4.5. Vinylchlorid

Erst nach langjährigem Einsatz dieser Substanz als Ausgangssubstrat der Polyvinylchlorid-Herstellung (PVC) sind die typischen Nebenwirkungen offensichtlich geworden: Osteolysen an den Akren, sklerodermieartige Hautveränderungen, Vasomotoren-Störung mit Raynaud-Syndrom, Splenomegalie, Lungenfibrose sowie an der Leber Hämangiosarkome und Fibrosierung (38/87/110/133). Die Arbeitsgruppe von Marsteller et. al. (83) stellte bei 20 Arbeitern einer PVC-Produktionsanlage folgende Befunde heraus: Vergrößerte, druckdolente Leber mit Ikterus und Zeichen einer portalen Hypertension, Splenomegalie, Thrombozytopenie, Akroosteolyse und Ösophagusvarizen. Die histologische Untersuchung ergab eine septale Fibrosierung der Periportalfelder, Kollagenisierung der Sinusoid-

wände. ferner geringe mittel- bis großtropfige Zellverfettung und leichte Sternzellaktivierung. Bis auf den vereinzelt Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins hatten sich die Laborwerte als unverdächtig erwiesen, insbesondere BSG, Leukozyten, Erythrozyten, Blutfette, Gerinnungsfaktoren und Serumeiweiß mit Elektrophorese.

4.4.6. Benzol und Homologe

Die Mitreaktion der Leber ist bei der Benzol-Intoxikation infolge relativ geringer Fallzahlen umstritten (63/87/101/110). Immerhin wurden im Tierversuch nach Vergiftungen fettige Degeneration und herdförmige Nekrosen der Leber nachgewiesen (101). Benzol wird für verschiedene Reaktionen des ZNS, Knochenmarksdefekte und Leukämien verantwortlich gemacht, während der Leberschaden nicht zur primären Symptomatik gehört. Das früher als Lösemitel und in Brennstoffgemischen benutzte Benzol ist inzwischen weitgehend durch seine harmloseren Homologe Xylol und Toluol ersetzt worden. Aber auch hier sind Knochenmarksschädigungen nicht auszuschließen, was möglicherweise Blutbildungsstörungen mit Anämie, Leukopenie und Thrombopenie nach sich zieht. Bei Xylol- und Toluol-exponierten Arbeitern kann es zum Anstieg der Transaminasen GOT und GPT bis auf 30 U/l kommen, selten über 50 U/l. Klinische Symptome fehlen oft oder sind nur leicht ausgeprägt in Form von Hepatomegalie, Leberverfettung und Subikterus (63/65/87/101).

4.4.7. Aromatische Nitro- und Amino-Verbindungen

Diese große Gruppe von Substanzen leitet sich vom Benzol und seinen Homologen ab. Hier seien nur einige, industriell wichtige Verbindungen genannt, wie sie in der Farbstoff-, Foto-, Sprengstoff- und Pharma-Industrie zum Einsatz kommen: Phenylamin (=Anilin), Diaminobiphenyl (=Benzidin), Naphthylamin als Vertreter der Aminoderivate und Trinitrotoluol, Trinitrophenol, Nitrobenzol aus der Gruppe der Nitro-Verbindungen.

Die Symptome der Intoxikation sind ähnlich, jedoch von Stoff zu Stoff unterschiedlich stark ausgeprägt. Wie die Muttersubstanz Benzol sind alle Nitro- und Amino-Derivate starke Blutgifte. Schon geringe Mengen führen zur Met-Hämoglobin-Bildung, die durch gleichzeitigen Alkoholgenuß sehr verstärkt werden kann, so daß ein Glas Bier bedrohliche Symptome auszulösen vermag. Selbst mehrere Wochen nach einer Intoxikation können bei Alkoholkonsum die Krankheitserscheinungen wieder auftreten (9/87). Die toxische Wirkung auf die roten Blutkörperchen führt zur hypochromen Anämie, zum hämolytisch bedingten Bilirubin-Anstieg und zur differentialdiagnostisch bedeutsamen Bildung von sogenannten Heinz-Innenkörpern, die durch Methylenblau-Färbung leicht erkannt werden. Vereinzelt wurden Knochenmarksschädigungen und Veränderungen im weißen Blutbild beschrieben (87). Weitere Vergiftungserscheinungen sind Depression des ZNS, Herz-Kreislauf-Schwäche, Gastroenteritis, Niereninsuffizienz, toxische Dermatosen, Reizung der Augen und Luftwege usw. Gefürchtet sind einige Diphenylamine (z.B. Benzidin) und das 2-Naphthylamin wegen der kanzerogenen Wirksamkeit, speziell an der Harnblase als Blasen-Papillom. Bestimmte Verbindungen wie Trinitrotoluol (TNT) oder Trinitrobenzol können zu Leberstörungen bis zum akuten Leberkoma führen. Die Häufigkeit wird mit ca. 20 % angegeben, wobei erhöhte Werte für Transaminasen, Bilirubin und Cholesterin

beobachtet worden sind.

4.4.8. Phosphor

Nach dem Phosphorzündhölzchen-Verbot 1907 und dem Einsatz der Phosphorbrandbombe im zweiten Weltkrieg sind Vergiftungen durch elementaren, weißen Phosphor selten geworden. Er wird in der chemisch-pharmazeutischen Industrie verarbeitet und findet sich noch in Schädlingsbekämpfungsmitteln und Feuerwerkskörpern. Leberschäden treten bei akuter Intoxikation nach einer Latenz von 1 - 3 Tagen auf und reichen von Verfettung bis zur Zirrhose bzw. akuten gelben Leberdystrophie mit Leberkoma (9/65/87/110/133), was sich in der klinisch chemischen Analyse als exzessiver Transaminasen- und Bilirubin-Anstieg, Blutzucker- und Prothrombin-Abfall manifestiert. Durch Nierenfunktionsstörungen kann Serumkreatinin und Harnstoff ansteigen. Bei der seltenen chronischen Vergiftung durch Einatmen von Phosphordämpfen stehen Osteoporose und Osteomyelitis mit hohen Werten der alkalischen Phosphatase im Vordergrund. Spezifisch für eine Phosphor-Vergiftung ist der Nachweis des Giftes im Urin oder Erbrochenem mit Lumineszenz.

4.4.9 Arsen und seine Verbindungen

Arsen fällt heute vor allem bei der Erz- und Metallverarbeitung, Glasfabrikation und Holzkonservierung an. Vergiftungen in suizidaler oder krimineller Absicht sind selten geworden. Affektionen des Magen-Darm-Trakts mit schwerer Elektrolytentgleisung und Störungen des zentralen Nervensystems stehen im Vordergrund begleitet von Reizerscheinungen der Haut, Atemwege und Konjunktiven. Im Blutbild imponiert der Untergang aller Zelltypen als schwere hyperchrome, aplastische Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bei gleichzeitigem Fehlen der Megaloblasten im Sternalpunktat. Leberparenchymschäden kommen nicht so oft vor, können aber bis zur schweren Leberzirrhose reichen.

Bekannt geworden ist die "Arsenzirrhose" und das gehäufte Auftreten von Leberadenomen bzw. -carzinomen bei Moselwinzern, nachdem Arsen-haltige Schädlingsbekämpfungsmittel im Weinbau eingesetzt worden waren. Auch heute noch werden vereinzelt Anträge auf Anerkennung eines berufsbedingten Leberschadens nach damaliger Arsen-Exposition gestellt. Da Arsen als Insektizid 1942 verboten wurde, die Arsendepots jedoch nach spätestens 10 - 15 Jahren aus dem Organismus ausgeschieden sind, können heute festgestellte Leberveränderungen nicht auf die Zeit der unmittelbaren Giftwirkung zurückgeführt werden (79). Andererseits gibt die Krankengeschichte fast immer Hinweise auf Alkoholismus (häufig 2 -4 Liter Wein pro Tag und mehr), der für den Leberschaden verantwortlich gemacht werden kann.

4.4.10. Blei

Die seltene Vergiftung durch organische Bleiverbindungen z.B. in Form von Antiklopfmittel in Treibstoffen führt zu Fehlregulationen des zentralen Nervensystems und Störungen der Nebennierenrinden-Funktion. Die eigentliche chronische Bleivergiftung durch Inhalation organischer Verbindungen wird beim Verhütten oder Schmelzen von Bleierzen und in der Keramik-, Glas- und Farbenindustrie angetroffen. Die Symptomatik besteht aus Leistungsschwäche, Anämie, Obstipation, abdominellen Koliken, motorischen Paresen und Encephalopathien. Die starke Bindung des Giftes an die Erythrozytenmembran und Störung der Häm-Synthese führt zum Abfall der Erythrozyten- und Hämoglobin-Werte im Rahmen einer hypo- bis normochromen, sideroachrestischen Anämie. Im fortgeschrittenen Stadium erweisen sich die sogenannte "basophile Tüpfelung" der Erythrozyten sowie erhöhte Werte der Koproporphyrine und Delta-Amino-Lävulinsäure als charakteristisch. Spezifisch ist der Nachweis des Bleispiegels im Blut. Die gesteigerte Hämolyse kann einen Bilirubin-Anstieg mit Ikterus zur Folge haben. Die Häufigkeit eines Leberschadens bei chronischer Blei-

Vergiftung wird mit ca. 10 % angegeben (71/110). Der Anstieg der Transaminasen korreliert histopathologisch mit Einzelzellnekrosen, fibrotischen Veränderungen und Entzündungsreaktionen.

4.4.11. Dimethylformamid DMF

Diese bisher noch nicht in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommene Verbindung ist in den letzten Jahren häufig als Lösungsmittel in Gebrauch und findet Verwendung bei der industriellen Herstellung von Polyacrylfasern. Neben abdominellen Beschwerden, Hypertonus, Wesensveränderungen und Leukozytose sind Wirkungen auf die Leber in Zusammenhang mit Dimethylformamid gebracht worden (110). Loos beobachtete bei 30 % von über 200 exponierten Arbeitern einen Anstieg der Transaminasen (78) und auch Klavis stellte bei MAK-Wert-Überschreitung erhöhte GOT und GPT-Werte um 30 U/l fest (63). Auffällig ist die Alkohol-Unverträglichkeit beim Umgang mit dieser Substanz, was auf eine tierexperimentell belegte, langsamere Äthanol-Oxidation durch DMF zurückgeführt werden kann (78).

5. Zusammenfassung

Der arbeitsmedizinische Begutachter wird häufig vor die Frage gestellt, ob ein gesundheitlicher Schaden berufsbedingt ist oder durch außerberufliche Einflüsse verursacht wurde, z.B. ob ein Leberschaden auf Lösungsmittel-Exposition oder auf übermäßigen Alkohol-Konsum zurückzuführen ist. Ausgehend von dieser Problemstellung haben wir 381 gesunde Bauarbeiter mit einem täglichen Alkohol-Konsum von 0 - 100 Gramm internistisch untersucht. Nach den Methoden der Signifikanzprüfung wurde der Zusammenhang zwischen anamnestisch ermittelter Alkoholmenge und verschiedenen Laborparametern statistisch ausgewertet. Das Ergebnis läßt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die γ GT steigt von 24 U/l in der nicht Alkohol-belasteten Gruppe auf 53 U/l in der Gruppe mit hohem Alkoholverbrauch (> 60 g/Tag) an.
2. Die mittlere GOT von 13 U/l nimmt um 30 %. die mittlere GPT von 17 U/l um 43 % mit wachsender Trinkmenge zu.
3. Nichttrinkern mit einem MCV von durchschnittlich 94,0 fl stehen die stärkeren Alkohol-Konsumenten mit 96,4 fl gegenüber.
4. Die Harnsäure steigt in Korrelation zum Alkoholgenuß von 329 $\mu\text{mol/l}$ auf 386 $\mu\text{mol/l}$.
5. Die Serumwerte für Cholesterin, Triglyceride und Glucose sind in dem Alkohol-belasteten Teilkollektiv erhöht. Die Entwicklung dieser Werte streut jedoch stark, scheint von mehreren Faktoren abhängig zu sein und ist nicht generell voraussagbar.
6. Gering vermehrt pathologische Werte bei größerer Trinkmenge zeigt die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und die Leukozytenzahl.
7. Bei den Größen Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, alkalische Phosphatase und Kreatinin ist kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar.

Charakteristische Änderungen bestimmter Blutlaborwerte lassen mit großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose "Alkoholismus" zu. Bei der Differentialdiagnose eines Alkohol-bedingten Leberschadens gegenüber anderen Hepatopathien kann das Labor einen wesentlichen Beitrag leisten. Ebenso dürfte die Abgrenzung gegenüber arbeitsmedizinisch relevanten hepatotoxischen Noxen durch ihre speziellen klinischen und laborchemischen Eigenschaften in den meisten Fällen gelingen. Für die praktische Anwendung wurde die folgende Formel entwickelt, die bei Kenntnis der vier wesentlichen Laborwerte γ GT, GOT, MCV und Harnsäure eine Abschätzung des täglichen Alkoholkonsums in dem Bereich bis 200 g/Tag auf ± 40 g genau ermöglicht:

		$- 182,2 + 0,236 \times \text{MCV} + 50,02 \times \ln (\gamma\text{GT})$
Alkoholkonsum	=	
pro Tag [g]		$+ 0,4488 \times \exp (\text{GOT}/18) + 0,0682 \times \text{Harnsäure}$

Für 92 % unseres Kollektivs trifft dieser Zusammenhang retrospektiv zu. Zukünftige umfangreichere Studien werden zeigen müssen, ob diese oder eine modifizierte Berechnungsgrundlage auch für allgemeine Voraussagen bezüglich des Alkoholkonsums anwendbar ist.

6. Verzeichnis von Abkürzungen und Symbolen

ADH	Antidiuretisches Hormon	
AP	Alkalische Phosphatase	
ATP	Adenosintriphosphat	
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit	
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat	
CoA	Coenzym A	
DMF	Dimethylformamid	
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase	
G1DH	Glutamat-Dehydrogenase	
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase	
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	
Hb	Hämoglobin	
HDL	High Density Lipoprotein	
Hk	Hämatokrit	
HS	Harnsäure	
LAP	Leukin-Arylamidase	
LDH	Laktat-Dehydrogenase	
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration	
MCH	Mittlerer Hämoglobin-Gehalt des einzelnen Erythrozyten	
MCV	Mittleres Erythrozyten-Volumen	
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid	oxidierte Form
NADH ₂		reduzierte Form
R	Korrelationskoeffizient	

7. Literaturverzeichnis

1. Ackermann, H.: Basic in der medizinischen Statistik. Braunschweig, Vieweg uni-text 1977
2. Adjarov, D., Iwanow, E.D.: Neue Aspekte der klinischen Bedeutung der γ -Glutamyl-Transpeptidasebestimmung im Serum. Acta Hepato-Gastroenterol. 20 (1973) 315-324
3. Ammon, H.P.T., Estler, C.-J.: Die Abhängigkeit der Änderungen des Lipidgehaltes von Blut und Leber von der Alkoholkonzentration im Blut. Arzneim. Forsch. 17 (1967) 66-69
4. Arab, L., Schellenberg, B., Schlierf, G.: Ernährung und Gesundheit. Eine Untersuchung bei jungen Frauen und Männern in Heidelberg. Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung - Forschung und Praxis. Bd. 7 (1981)
5. Arky, R.A., Freinkel, N.: Alcohol hypoglycemia: V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation with special reference in the obsiety. N. Engl. J. Med. 274 (1966) 426-433
6. Barcha, R., Steward, M.A., Guze, S.B.: The Prevalence of Alcoholism Among General Hospital Ward Patients. Amer. J. Psychiat. 125 (1968) 681-684
7. Becker, J., Dreyer, H.-J., Haacke, W., Nabert, R.: Numerische Mathematik für Ingenieure, Teubner-Verlag, Stuttgart 1977
8. Bernadt, M.W., Mumford, J., Taylor, C., Smith, B., Murray, R.M.: Comparison of Questionnaire and Laboratory Tests in the Detection of Excessive Drinking and Alcoholism. Lancet 1 (1982) 325-328
9. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Herausgeber: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaft e.V., Langwartweg 103, 5300 Bonn 1, 2. Ausgabe 1981 mit 2. Ergänzung 1983, Gentner Verlag, Stuttgart
10. Bode, J.Ch., Menge, H.: Verdauungskanal und Alkohol. Internist 19 (1978) 116-122

11. Boehringer: Test Fibel. Boehringer-Mannheim Diagnostika 1980
12. Boehringer: Klinisch-chemische Analysen für die arbeitsmedizinischen Vorsorge-Untersuchungen.
Boehringer-Mannheim GmbH 1982
13. Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 5. Aufl.
De Gruyter, Berlin, New York 1977
14. Castelli, W.P., Doyle, J.T., Gordon, T., Hames, C.G., Hjortland, M.C., Hulley, S.B., Kagan, A., Zukel, W.J.: Alcohol and Blood Lipids. Lancet 2 (1977) 153-155
15. Chalmers, D.M., Rinsler, M.G., MacDermott, S., Spicer, C.C., Levi, A.J.: Biochemical and haematological indicators of excessive alcohol consumption. Gut 22 (1981) 992-996
16. Chan-Yeung, M., Ferreira, P., Frohlich, J., Schulzer, M., Tan, F.: The Effects of Age, Smoking, and Alcohol on Routine Laboratory Tests. Am. J. Clin. Pathol. 75 (1981) 320-326
17. Dawborn, J.K., Ralston, M.: Acute Carbon Tetrachloride Poisoning. Brit. Med. J. 19 (1961) 493-494
18. Dittrich, H., Seifert, E.: Klinische und diagnostische Probleme der Fettleber. Z. Gastroenterologie 2 (1964) 123-132
19. Drescher, S.: Alkohol und Blutbild. Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1819-1820
20. Drum, D.E., Jankowski, C.B.: Algorithms für Alcoholism Detection: Reduction of False-Positiv Diagnoses.
Currents in Alcoholism 3 (1978) 515-527
21. Drum, D.E., Goldman, P.A., Jankowski, C.B.: Elevation of Serum Uric Acid as a Clue to Alcohol Abuse. Arch. Intern. Med. 141 (1981) 477-479
22. Dyer, A.R., Stamler, J., Paul, O., Lepper, M., Shekelle, R.B., McKean, H., Garside, D.: Alcohol Consumption and 17-Year Mortality in the Chicago Western Electric Company Study. Preventive Medicine 9 (1980) 78-90

23. Eberhardt, G.: Alkoholkonsum und Beruf. Ein Beitrag zum Trinkverhalten von Arbeitnehmern in Westfalen
Med. Sach. 73 (1977) 8-12
24. Eckardt, M.J., Feldman, D.J.: Biochemical Correlates of Alcohol Abuse. Currents in Alcoholism 3 (1978) 545-554
25. Eckardt, M.J., Ryback, R.S., Rawlings, R.R., Graubard, B.I.: Biochemical Diagnosis of Alcoholism. A Test of the Discriminating Capabilities of γ -Glutamyl Transpeptidase and Mean Corpuscular Volume. JAMA 246 (1981) 2707-2710
26. Eichner, E.R., Hillman, R.S.: The Evolution of Anemia in Alcoholic Patients. Am. J. Med. 50 (1971) 218-232
27. Essing, H.G.: Feldstudie zur Frage der Hepato- und Nephrotoxizität des Perchlorethylens nach langjähriger beruflicher Exposition. Schriftenreihe Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin Bd. 59. Gentner Verlag, Stuttgart, 1975
28. Farmer, R.W., Farrell, G., Pellizzari, E.D., Fabre, L.F.: Serum Insulin Levels During Oral GTT in Chronic Alcoholics Fed. Proc. 30 (1971) 250
29. Feuerlein, W.: Der Alkoholiker im Betrieb. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 9 (1974) 199-202
30. Feuerlein, W.: Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage 1979
31. Feuerlein, W.: Alkoholmißbrauch - Diagnose, Therapie, Rehabilitation, Prognose. 11. Medicinale, Iserlohn 1981 119-132
32. Feuerlein, W., Ringer, Ch., Küfner, H., Antons, K.: Diagnose des Alkoholismus. Der Münchner Alkoholismustest. Münch. Med. Wschr. 40 (1977) 1275-1282
33. Field, J.B., Williams, H.E., Mortimore, G.E.: Studies on the Mechanism of Ethanol-Induced Hypoglycemia. J. Clin. Invest. 42 (1963) 497-506
34. Foldenauer, A.: Zur Diagnose des chronischen Alkoholismus. Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 1506-1507
35. Franke, E.: Zur Klinik und Pathogenese der Tetrachorkohlenstoff-Vergiftung. Dtsch. Ges. wesen 17 (1962) 1403-1406
36. Freinkel, N., Singer, D.L., Arky, R.A., Bleicher, S.J.,

- Anderson, J.B., Silbert, C.K.: Alcohol Hypoglycemia. I. Carbohydrate Metabolism in Patients With Clinical Alcohol Hypoglycemia and the Experimental Reproduction of the Syndrome With Pure Ethanol. J. Clin. Invest. 42 (1963) 1112-1133
37. Freinkel, N., Arky, R.A., Singer, D.L., Cohen, A.K., Bleicher, S.J., Anderson, J.B., Silbert, C.K., Foster, A.E.: Alcohol Hypoglycemia, Diabetes 14 (1965) 350-361
38. Fruhmann, G.: Arbeitsmedizin in Lehre und Forschung für die Praxis. Münch. Med. Wschr. 121 (1979) 379-382
39. Grafe, G.: Prävention der vorzeitigen Atherosklerose durch Beachtung des Risikofaktors Alkoholismus. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 12 (1979) 290-291
40. Gellert, G., Frenzel, H., Heidenreich, T., Goldermann, L., Vierke, W., Teschke, R.: Effektivität der CO₂-induzierten Hyperventilationstherapie bei Vergiftung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe. Intensivmed. 19 (1982) 293-297
41. Gerdes, H.: Alkohol und Endokrinium. Internist 19 (1978) 89-96
42. Ghirardi, P., Marzo, A., Sardini, D., Marchetti, G.: Changes in Intestinal Absorption of Glucose in Rats Treated with Ethanol. Experientia 27 (1971) 61-62
43. Gluud, C., Andersen, I., Dietrichson, O., Gluud, B., Jacobsen, A., Juhl, E.: Gamma-Glutamyltransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase as markers of alcohol consumption in out-patient alcoholics. Eur. J. Clin. Invest. 11 (1978) 171-176
44. Goebel, K.-M.: Alkoholbedingte hämatologische Störungen. Internist 19 (1978) 110-115
45. Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin. Stuttgart - New York, Schattauer Verlag, 5.Aufl. 1977
46. Haller, H., Jaroß, W., Hanefeld, M.: Alkohol und Fettstoffwechsel, Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 552-557

47. Halstedt, C.H., Robles, E.A., Mezey, E.: Decreased Jejunal Uptake of Labeled Folic Acid in Alcoholic Patients: Role of Alcohol and Nutrition. New Eng. J. Med. 285(1971) 701-706
48. Hartung, J., Elpelt, B., Klösener, K.-H.: Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. München-Wien, Oldenburg Verlag 1982
49. Hartwig, G.: Einführung in die Fehler- und Ausgleichsrechnung. Teubner-Verlag Leipzig 1970
50. Herfurth, G.: Umgang mit Zufallsgrößen. Teil 1. Teubner-Verlag Leipzig 1977
51. Hobson, W., Jordan, A., Rosemann, C.: Serum Cholesterol Levels in Elderly People Living at Home. Lancet 7(1953) 961-964
52. Hofmann, H.: Chronische Lebererkrankungen und Beurteilung der Arbeitseinsatzfähigkeit. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete 19(1973) 529-535
53. Hourihane, D.O'B., Weir, D.G.: Suppression of Erythropoiesis by Alcohol. Brit. Med. J. 1(1970) 86-89
54. Ishii, H., Okuno, F., Joly, J.-G., Tsuchiya, M.: Alkoholbedingte Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Leber Magen Darm 8(1978) 247-254
55. Jankowski, C., Drum, D.E.: Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. Arch. Intern. Med. 137(1977) 1532-1536
56. Jankowski, C., Drum, D.E.: Algorithmus for Alcoholism Detection: Initial Prospective Studies. Currents in Alcoholism 3(1978) 529-543
57. Jauk, F.: Kurze Laboratoriumsdiagnostik. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 2. Aufl 1982
58. Jaroß, W., Hanefeld, M., Schentke, K.U., Trübsbach, A., Stötzner, H., Leonhardt, W., Herrmann, V., Fuchs, R.: Veränderungen von metabolischen Parametern, insbesondere des Fettstoffwechsels bei chronischen Alkoholikern unter klinischer Alkoholkarenz. Zschr. inn. Med. 27(1972) 311-316

59. Kaffarnik, H., Schneider, J.: Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipide gesunder fastender Versuchspersonen. *Z. ges. exp. Med.* 152 (1970) 187-200
60. Kaffarnik, H., Schneider, J.: Die Äthanolinduzierte Hyperlipoproteinämie des stoffwechselgesunden Menschen. *Klin. Wschr.* 54 (1976) 747-754
61. Kimura, N.: Analysis of 10.000 postmortem examinations in Japan. In: Keys, A., White, P.D.: *Cardiovascular epidemiology*. Hoeber, New York 1956
62. Klatsky, A.L., Friedmann, G.D., Siegelaub, A.B.: Alcohol Consumption Before Myocardial Infarction. Results from the Kaiser-Permanent Epidemiologic Study of Myocardial Infarction. *Ann. Intern. Med.* 81 (1974) 294-301
63. Klavis, G.: Hepatotoxische Arbeitsstoffe. *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin* 6 (1973) 128-131
64. Klavis, G., Vido, I.: Zur Abgrenzung der Berufsbedingtheit bei isoliert auftretenden Leberzirrhosen. *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin* 8 (1974) 179-180
65. Klavis, G., Vido, I.: Der chronisch Leberkranke am gefährdeten Arbeitsplatz. *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin* 7 (1977) 153-155
66. Kleemann, C.R., Rubini, M.E., Laudin, E., Epstein, F.H.: Studies on Alcohol as an Inhibitor of the Neurohypophysis. *J. Clin. Invest.* 34 (1955) 448-455
67. Koch, W., Gerhardt, K.-H., Mössner, J., Hesse, R.: Laborbefunde bei chronischem Alkohol-Überkonsum. *Münch. Med. Wschr.* 123 (1981) 1631-1633
68. Kolenda, K.-D.: Das "Alkohol-Syndrom" aus internistischer Sicht. *Med. Klin.* 72 (1977) 858-861
69. Kottinen, A., Härtel, G., Louhija, A.: Multiple Serum Enzyme Analyses in Chronic Alcoholics. *Acta med. scand.* 188 (1970) 257-264
70. Kristensson, H., Trell, E., Eriksson, S., Hanik, L., Hood, B.: Serum- γ -Glutamyltransferase in Alcoholism. *Lancet* 1 (1977) 607

71. Kuntz, H.D., May, B.: Berufsbedingte Lebererkrankungen. Münch. Med. Wschr. 122 (1980) 1059-1062
72. Leibach, W.K.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus. Acta Hepato-splenol. 13-14 (1966) 321-349
73. Leibach, W.K.: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Alkohol-Leberschäden. Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1435-1436
74. Lieber, C.S.: Pathogenese alkoholbedingter Leberschäden. Leber Magen Darm 9 (1979) 157-170
75. Lindenbaum, J., Pezziment, J.F., Shea, N.: Small-Intestinal Function in Vitamin B₁₂ Deficiency. Ann. intern. Med. 80 (1974) 326-331
76. Lindner, H.: Die frühzeitige Diagnose beginnender Leberschäden durch Vergiftung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. Münch. Med. Wschr. 104 (1962) 2097-2100
77. Lindner, J., Seitz, W., Hellich, R.: Korrelation zwischen Lipiden, besonders HDL-Cholesterolemie und steigendem Alkoholkonsum. Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 979-981
78. Loos, H.: Gefährdung, Überwachung und Alkoholpotenzierung bei organischen Lösemittel-Gemischen, unter besonderer Berücksichtigung von Dimethyl-Formamid. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 5 (1979) 127-129
79. Luchtrath, H., Krüger, R.: Arsen und Leberzirrhose in der Begutachtung heute. Int. Arch. Arbeitsmed. 28 (1971) 330-340
80. Maassen, A.: Früherkennung alkoholbedingter Leberschäden: Eine tierexperimentelle Studie zur Frage der Gamma-Glutamyltransferase-Aktivitäts-Erhöhung im Serum durch mikrosomale Enzyminduktion. Mat. Med. Nordm. 33 (1981) 281-284
81. Maier, K.P., Seitzer, D., Haag, G., Peskar, M., Gerok, W.: Histologische und laborchemische Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit alkoholischer Hepatopathie. Verh. Dt. Ges. Inn. Med., 84. Kongreß 1978, 1087-1090
82. Marmot, M.: Alcohol and Mortality: A U-Shaped Curve. Lancet 8220 (I/1981) 580-583

83. Marsteller, H.J., Lelbach, W.K., Müller, R., Jühe, S., Lange, C.E., Rohner, H.G., Veltman, G.: Chronisch-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion. Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 2311-2314
84. Matzkies, F.: Wirkung der akuten und chronischen Alkoholfuhr auf die Serumlipoproteide. Arzt im Krankenhaus. 32 (1979) 461-463
85. Mertz, D.P.: Gicht, Diabetes mellitus und Fettleber. Münch. Med. Wschr. 114 (1972) 180-185
86. Middleton, W.R.J., Carter, E.A., Drummey, G.D., Isselbacher, K.J.: Effect of Oral Ethanol Administration on Intestinal Cholesterologenesis in the Rat. Gastroenterology 60 (1971) 880-887
87. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart - New York Thieme Verlag 6. Aufl. 1980
88. Moore, R.A.: The Prevalence of Alcoholism in a Community General Hospital. Am. J. Psychiat. 128 (1971) 638-639
89. Moshal, M.G.: A Study of Chronic Pancreatitis in Natal. Digestion 9 (1973) 438-446
90. Mühlfellner, G., Mühlfellner, O., Kaffarnik, H.: Die Wirkung des Äthylalkohols auf die Plasmalipide isocalorisch ernährter Versuchspersonen. Z. ges. exp. Med. 154 (1971) 22-35
91. Myrhed, M., Berglund, I., Böttiger, L.E.: Alcohol Consumption and Hematology. Acta Med. Scand 202 (1977) 11-15
92. Neukirchen, M., Krone, J.-R.: Laborchemische Hinweise bei Verdacht auf Alkoholismus. Westf. Ärztebl. 334 (1980) 39-43
93. Olin, J.S., Devenyi, P., Weldon, K.L.: Uric acid in alcoholics. Quart. J. Stud. Alc. 34 (1973) 1202-1207
94. Ortmans, H., Eisenberg, K.: Bedeutung biochemischer Meßwerte bei Diagnostik und Verlaufskontrolle alkoholbedingter Lebererkrankungen. Med. Klin. 71 (1976) 380-384

95. Ostrander, L.D., Lamphiear, D.E., Block, W.D., Johnson, W.D., Ravenscroft, C., Epstein, F.H.: Relationship of Serum Lipid Concentrations to Alcohol Consumption. Arch. Intern. Med. 134 (1974) 451-456
96. Papoz, L., Warnet, J.M., Pequignot, G., Eschwege, E., Claude, J.R., Schwartz, D.: Alcohol Consumption in a Healthy Population. Relationship to γ -Glutamyl Transferase Activity and Mean Corpuscular Volume. JAMA 245 (1981) 1748-1751
97. Patel, S., O'Gorman, P.: Serum enzyme levels in alcoholism and drug dependency. J. Clin. Path. 28 (1975) 414-417
98. Peterson, B., Krantz, P., Kristensson, H., Trelle, E., Sternby, N.H.: Alcohol-Related Death: A Major Contributor to Mortality in Urban Middle-Aged Men. Lancet 2 (1982) 1088-1090
99. Petzold, H.: Alkohol und Verdauungstrakt. Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 557-560
100. Pöge, A.W., Brand, G., Kothe, W.: Veränderungen von Serumparametern nach peroraler Alkoholaufnahme bei Gesunden. Dt. Z. Verdau.-u.Stoffwechselkr. 41 (1981) 34-41
101. Popper, L.: Leberschädigungen durch Benzol oder dessen Homologe und chlorierte Kohlenwasserstoffe. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 6 (1973) 125-127
102. Reding, P.R., Thys, O., De Keyser, Th.: Biochemical markers in alcoholism detection. Acta Gastroenterol Belg 43 (1980) 131-138
103. Remmer, H.: Die Wirkungen des Alkohols. Deutsches Ärzteblatt 51 (1981) 2429-2440
104. Rissanen, V.: Coronary and aortic atherosclerosis in chronic alcoholics. Z. Rechtsmed. 75 (1974) 183
105. Rommel, K.: Praktikum der Klinischen Chemie und Hämatologie. Stuttgart - New York, Schattauer-Verlag 1975
106. Ryback, R.S., Eckardt, M.J., Pautler, C.P.: Biochemical and Hematological Correlates of Alcoholism. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol 27 (1980) 535-550

107. Ryvarden, G.: Hinweise für chronischen Alkoholismus bei plötzlichem Tod am Arbeitsplatz. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 9 (1973) 210-212
108. Sachs, L.: Angewandte Statistik. Berlin - Heidelberg - New York, Springer Verlag 1974
109. Schellenberg, B., Arab, L., Schlierf, G.: Alkohol - "Nahrungsmittel" mit Nebenwirkungen. Inn. Med. 9 (1982) 122-125
110. Schmeisser, W., Malchow, H.: Gewerbliche Leberschäden. Med. Klin. 72 (1977) 1909-1916
111. Schmid, M.: Toxische Leberschäden unter Ausschluß von Alkohol und Medikamenten. Med. Welt. 29 (1978) 554-558
112. Schmidt, E., Schmidt, F.W.: γ -Glutamyl-Transpeptidase. Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1572-1578
113. Schmidt, L.: Grenzen für die Alkohol-Verträglichkeit. Münch. Med. Wschr. 123 (1981) 107-108
114. Schneider, J., Kaffarnik, H., Meyer-Bertenrath, J.G., Fuchs, G.: Postheparinlipolytische Aktivität bei akuter alkoholinduzierter Hyperlipoproteinämie. Klin. Wschr. 54 (1976) 141-143
115. Schneider, J., Kaffarnik, H.: Alkoholbedingte Störungen des Fettstoffwechsels. Leber Magen Darm 8 (1978) 255-264
116. Schüttmann, W.: Die Bedeutung chronischer Leberkrankheiten in der Arbeitsmedizin. Dtsch. Ges. Wes. 23 (1968) 651-657
117. Schuster, F.: Alkoholmißbrauch und Alkoholkrankheit in Bayern. Arbeitstagung "Alkohol am Arbeitsplatz" der Bayer. Akad. f. Arbeits- u. Sozialmedizin, Band 8, München 1982, 12-19
118. Siegenthaler, W., Hegglin, M.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme Verlag Stuttgart, New York, 14. Aufl. 1980
119. Stobbe, H.: Alkohol und Hämatopoese. Z. ges. inn. Med. 36 (1981) 571-577
120. Strauss, M.B., Rosenbaum, J.D., Neslon, W.P.: The Effect of Alcohol on the Renal Excretion of Water and Electrolyte. J. Clin. Invest. 29 (1950) 1053-1058

121. Ströer, H.: Alkohol am Arbeitsplatz. Arbeitstagung der Bayer. Akad. f. Arbeits - u. Sozialmedizin, Band 8, München 1982 6-11
122. Taubmann, G.: Über exogene Leberschäden. Münch. Med. Wschr. 100 (1958) 1829-1833
123. Tenent, D.M.: Factors Influencing the Effects of Alcohol on Blood Sugar and Liver Glycogen. Quart. J. Stud. Alcohol 2 (1941) 263-270
124. Teschke, R., Brand, A., Strohmeyer, G.: Induction of Hepatic Microsomal Gamma-Glutamyltransferase Activity Following Chronic Alcohol Consumption. Biochem. Biophys. Res. Commun. 75 (1977) 718-724
125. Teschke, R.: Alkohol und Leber. In: Teschke, R., Lieber, C.S.: Alkohol und Organschäden. Baden-Baden, Köln, New York. Verlag Witzstrock 1981
126. Thaler, H.: Voraussetzung für den alkoholischen Leberschaden. Therapiewoche 27 (1977) 6580-6587
127. Thaler, H.: Fettleber und Berufseinwirkung. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 7 (1977) 150-153
128. Thaler, H.: Hepatotoxizität. Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979) 1642-1648
129. Thomas, L.: Enzymdiagnostik bei Lebererkrankungen. euromed 3 (1980) 158-162
130. Töppich-Straub, D., Minden, H.: Serumfermentbestimmungen bei Tetravergiftung. Arch. Gewerbepath. 18 (1961) 442-457
131. Trense, E.: Praktische Ergebnisse der Untersuchungen von 546 Tri-Arbeitern. Zbl. Arbeitsmed. 15/5 (1965) 114-116
132. Triebig, G., Essing, H.-G., Schaller, K.H., Valentin, H.: Biochemische und psychologische Untersuchungen an Trichloräthylen-exponierten Probanden. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Org. B. 163 (1976) 383-416
133. Valentin, H.: Arbeitsmedizin, Bd. 1 u. 2, Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage 1979
134. Valentin, H.: Alkohol am Arbeitsplatz. Begrüßung. Arbeitstagung der Bayer. Akad. für Arbeits- und Sozialmedizin, Band 8, München 1982, 1-5

135. Viel, B., Donoso, S., Salcedo, D., Rojas, P., Varela, N., Alessandri, R.: Alcoholism and socioeconomic status, hepatic damage, and arteriosclerosis. Arch. Intern. Med. 117 (1966) 84
136. Wahl, P., Hasslacher, Ch., Vollmar, J.: Diabetes und Hyperlipoproteinämien. Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 2158-2165
137. Wallter, H.D., Nerke, O., Heidemann, E.: Alkoholtoxische Störungen der Hämatopoese. Diagnostik 12 (1979) 111-114
138. Wang: Mathematic General Program Library, System 2200, Wang Laboratories Massachusetts 1973
139. Waters, A.H., Morley, A.A., Rankin, J.G.: Effect of Alcohol on Haemopoiesis. Brit. Med. J. 2 (1966) 1565-1568
140. Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik Gustav Fischer Verlag, Jena 1967
141. Wissner, H., Knoll, E.: Wertigkeit von Parametern bei Alkoholismus und Exposition mit halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen. Das Ärztliche Laboratorium 26 (1980) 78-82
142. Whitehead, T.P., Clarke, C.A., Whitfield, A.G.W.: Biochemical and Haematological Markers of Alcohol Intake. Lancet 1 (1978) 978-981
143. Whitfield, J.B., Hensley, W.J., Bryden, D., Callagher, H.: Some Laboratory Correlates of Drinking Habits. Ann. Clin. Biochem. 15 (1978) 297-303
144. Whitfield, J.B.: Alcohol-related Biochemical Changes in Heavy Drinkers. Aust. N.Z. Med. 11 (1981) 132-139
145. Wiedling, H.: Statistische Verfahren. Bd. 1: Beschreibende Statistik, Gernsbach, Deutscher Betriebswirte Verlag 1978
146. Wilhelmy, H.-J.: Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Alkoholkonsums. Öff. Gesundh.-Wes. 37 (1975) 178-181
147. Wroblewski, F., La Due, J.S.: Serum Glutamic Transaminase Activity as an Index of Liver Cell Injury: A Preliminary Report. Ann. Intern. Med. 43 (1955) 345-360
148. Wu, A., Chanari, I., Levy, A.J.: Macrotytosis of Chronic Alcoholism. Lancet 1 (1974) 829-834

149. Zober, A., Bost, H.-P., Welte, D.: Zur Problematik des Alkoholkonsums in der Brauindustrie. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 168 (1979) 422-441
150. Zober, A., Raithel, H., Valentin, H.: Hinweise für die Sachaufklärung bei berufsbedingten toxischen Leberschäden. Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin 5 (1981) 128-131

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Andreas Müller-Alberti,
geb. Müller
Geburtstag, -ort : 24. März 1953 in Göttingen
Eltern : Dipl.-Ing. Kurt Müller und
Adele Müller, geb. Büttner
Familienstand : verheiratet seit 1978 mit
Christine Alberti, Lehrerin
zwei Kinder (1979 und 1982)
Staatsangehörigkeit : deutsch

Schul- und Berufsausbildung

1959 - 1962 Grundschule, Köln
1962 - 1971 math.-naturwiss. Humboldt-Gymnasium, Köln
Abitur
1971 - 1974 Technische Universität Aachen.
Studium Elektrotechnik.
Vordiplom
1974 - 1978 Technische Universität München.
Studium Elektrotechnik - EDV,
Diplom
1979 - 1981 Universität Marburg, Studium Medizin.
Physikum
1981 - 1985 Universität München, Studium Medizin.
Approbation

Berufserfahrung

1976 - 1977 Elektronik-Entwicklung,
Programmierarbeiten
Hilfsassistent, Institut für Elektroakustik,
TU München
1978 - 1979 medizinische Geräteentwicklung, Klinische
Studien, Datenverarbeitung, Elektronik-
Entwicklung, Entwicklungsingenieur,
Institut für Biomed. Technik, München
1982 - 1983 Dokumentation und statistische Auswertung
von klinischen Daten, Aufbau von Patienten-
Dateien, Entwicklungsingenieur,
Klinik für Arbeitsmedizin, München
1983 Statistik, Datenauswertung, Neuaufbau der
zentralen Rechanlage, Programmierarbeiten
Entwicklungsingenieur,
Pneumonologische Abteilung,
Klinikum Großhadern, München

Herrn Prof. Dr. med. G. Fruhmann, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeitsmedizin, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank für die Überlassung des interessanten Themas und die Förderung dieser Arbeit aussprechen.

Herrn Dr. Dr. med. R. Kessel danke ich herzlich für die verständnisvolle Betreuung und die wertvollen Anregungen bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

